

# BREVET D'INVENTION

P.V. n° 95.687

N° 1.513.739

Classification internationale : C 07 d // A 61 k

## Dérivés pyrimidiniques.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

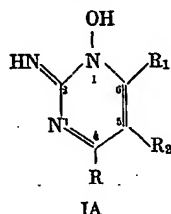
Demandé le 20 février 1967, à 16<sup>h</sup> 28<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 8 janvier 1968.

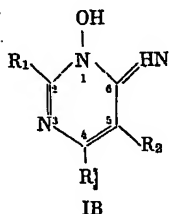
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 7 du 16 février 1968.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 21 février 1966, sous le n° 528.790, aux noms de MM. Joseph John URSPRUNG et William Crawford ANTHONY.)

La présente invention se rapporte à des produits chimiques nouveaux et à des procédés de préparation de ces composés. Elle concerne en particulier des 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl (inf.) - pyrimidines nouvelles de formule I A :



et des 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-imino-pyrimidines nouvelles de formule I B :



dans lesquelles R est une portion de molécule ou

un groupement de formule  $\text{--N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$  où R<sub>3</sub> et

R<sub>4</sub> sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, alcényle inférieur, aralcoyle inférieur ou cycloalcoyle inférieur, à la condition que R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ne soient pas tous deux des atomes d'hydrogène ou bien R est un groupement hétérocyclique aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridino, hexahydroazépinyne, heptaméthylène-imino, octaméthylène-imino, morpholino ou 4-alcoyl(inf.)pipérazinyle, chacun de ces groupements hétérocycliques portant sur leurs atomes de carbone zéro à trois

substituants alcoyliques, inclus, un atome d'azote de chacun desdits groupements hétérocycliques étant le point d'attache de R au noyau dans ladite

formule. Quand R est le groupement  $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent être identiques ou différents. Quand R est un groupement hétérocyclique, les groupes alcoyle qui peuvent y être attachés peuvent être tous différents ou deux quelconques ou tous peuvent être semblables. R<sub>1</sub> est un groupe alcoyle inférieur et R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ou un radical bromo, chloro, nitro, ou amino, ou bien R tel que défini ci-dessus ou

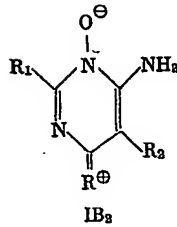
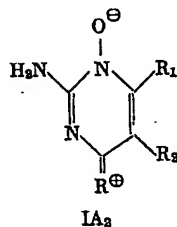
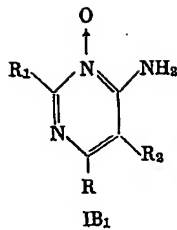
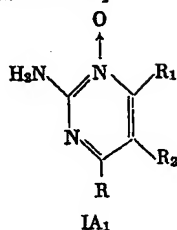
$\text{--S} \begin{matrix} \text{R}_5 \end{matrix}$  R<sub>5</sub> étant un atome d'hydrogène ou un radical bromo, chloro, fluoro, nitro, amino ou alcoyle inférieur.

L'utilisation du système de numérotation ci-dessus attribuant un numéro aux positions du noyau pyrimidinique sera exclusivement appliquée à la nomenclature des divers composés.

Les 1-hydroxypyrimidines nouvelles selon l'invention peuvent être représentées par des formules autres que I A et I B. Par exemple d'autres formules de type I A et I B sont les formules suivantes : I A<sub>1</sub>, I B<sub>1</sub>, I A<sub>2</sub>, I B<sub>2</sub> :

(Voir formules, page suivante)

Les composés de formules I A<sub>1</sub>, I A<sub>2</sub>, I B<sub>1</sub>, et I B<sub>2</sub> sont tautomères des formules I A et I B. Pour des raisons de commodité, on ne se référera dans ce qui suit qu'aux formules I A et I B. Il doit toutefois être entendu que les composés nouveaux selon l'invention sont probablement des mélanges de formes tautomères dont la composition dépend de facteurs comme la nature de R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> et du milieu. Dans certains cas, une des formes ou l'autre peut prédominer.



Des exemples de radicaux alcoyle inférieur sont les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle et leurs formes isomères. Des exemples de radicaux alcényle inférieur sont les groupes allyle, 1-méthylallyle; 2-méthylallyle (méthallyle); 2-butényle (crotyle); 3-butényle; 1,2-diméthylallyle, 1,1-diméthylallyle; 2-éthylallyle; 1-méthyl-2-butényle; 2-méthyl-2-butényle; 3-méthyl-2-butényle; 3-pentényle; 2,3-diméthyl-2-butényle; 1,1,2-triméthylallyle; 1,3-diméthyl-2-butényle; 1-éthyl-2-butényle; 4-méthyl-2-pentényle; 2-éthyl-2-pentényle; 4,4-diméthyl-2-pentényle; 2-heptényle; 2-octényle; 5-octényle; 1,4-diméthyl-4-héxényle, etc. Des exemples de radicaux cycloalcoyle inférieur sont les suivants: cyclopropyle; 2-méthyl-cyclopropyle; 2,2-diméthylcyclopropyle; 2,3-diéthyl-cyclopropyle; 2-butyl-cyclopropyle; cyclobutyle; 2-méthylcyclobutyle; 3-propylcyclobutyle; 2,3,4-triéthylcyclobutyle; cyclopentyle; 2,2-diméthylcyclopentyle; 3-pentylcyclopentyle; 3-tert.butyl-cyclopentyle; cyclohexyle; 4-tert.butyl-cyclohexyle; 3-isopropylcyclohexyle; 2,2-diméthylcyclohexyle; cycloheptyle; cyclooctyle, etc. Des exemples de groupes aralcoyle inférieur sont les radicaux benzyle; phénéthyle; 1-phényléthyle; 2-phénylpropyle; 4-phénylbutyle; 6-pentylhexyle; 5-phényl-2-méthylpentyle; 1-naphtyl-méthyle; 2-(1-naphtyl)éthyle; 2-(2-naphtyl)éthyle, etc.

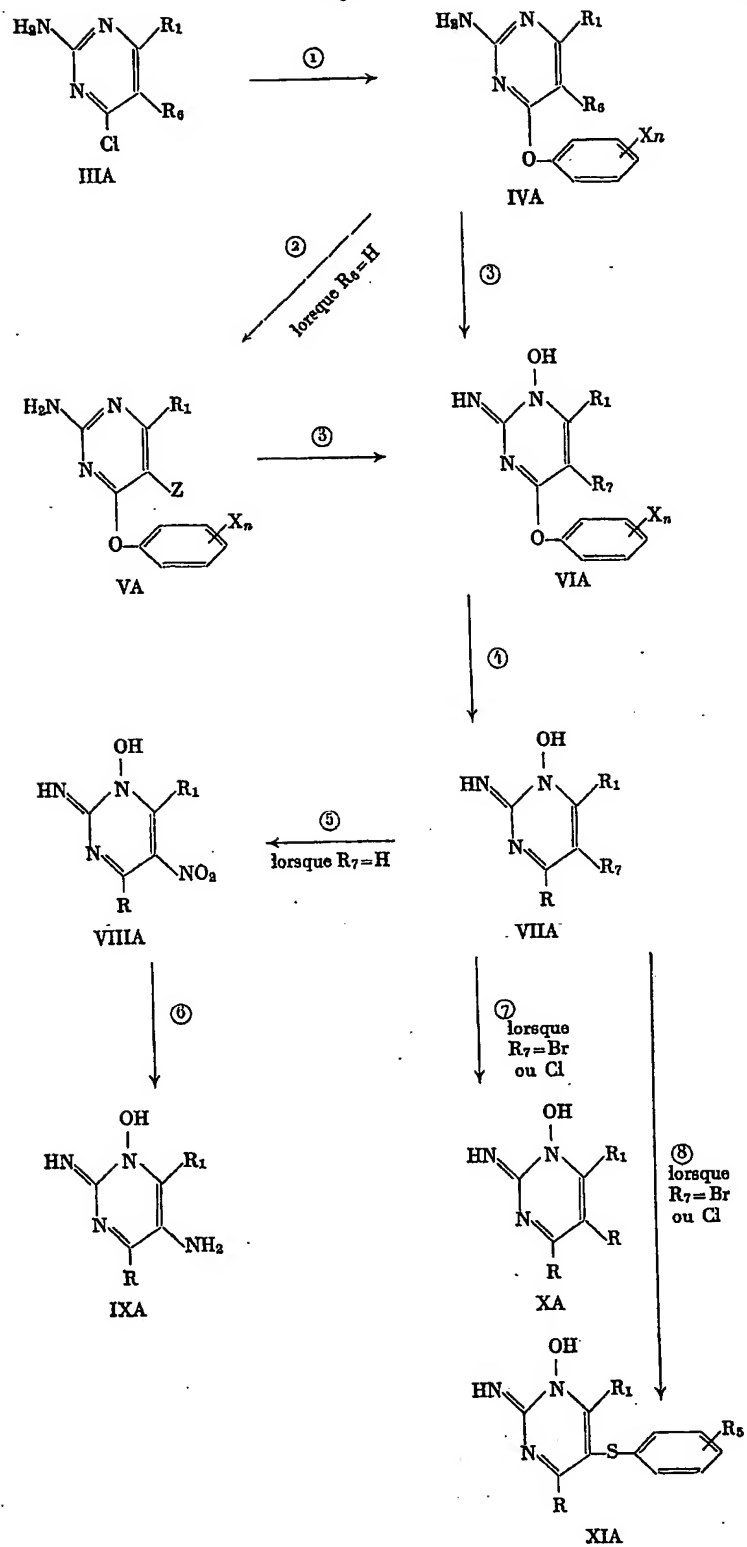
Des exemples de groupements hétérocycliques définis par R, outre ceux déjà mentionnés, sont les radicaux 2-méthylaziridinyle; 2-éthylaziridinyle; 2-butylaziridinyle; 2,3-diméthylaziridinyle; 2,2-diméthylaziridinyle; 2-méthylazétidinyle; 3-méthylazétidinyle; 2-octylazétidinyle; 2,2-diméthylazétidinyle; 3,3-diéthylazétidinyle; 2,4,4-triméthylazétidinyle; 2,3,4-triméthylazétidinyle; 2-méthylpyrrolidinyle; 3-butylpyrrolidinyle; 2-isohexylpyrrolidinyle; 2,3-diméthylpyrrolidinyle; 2,2-diméthylpyrrolidinyle; 2,5-diéthylpyrrolidinyle; 3-tert.butyl-pyrrolidinyle; 2,3,

5-triméthylpyrrolidinyle; 3,4-dioctylpyrrolidinyle; 2-méthylpipéridino; 3-méthylpipéridino; 4-méthylpipéridino; 3-isopropylpipéridino; 4-tert.butyl-pipéridino; 2-méthyl-5-éthylpipéridino; 3,5-dipentylpipéridino; 2,4,6-triméthylpipéridino; 2,6-diméthyl-4-octylpipéridino; 2,3,5-triéthylpipéridino; 2-éthylhexahydroazépinyne; 4-tert.butyl-hexahydroazépinyne; 3-heptylhexahydroazépinyne; 2,4-diméthylhexahydroazépinyne; 3,3-diméthylhexahydroazépinyne; 2,4,6-tripropylhexahydroazépinyne; 2-méthylheptaméthylène-imino; 5-butylheptaméthylène-imino; 2,4-diisopropylheptaméthylène-imino; 3,3-diéthylheptaméthylène-imino; 2,5,8-triméthylheptaméthylène-imino; 3-méthyl-octaméthylène-imino; 2,9-diéthyl-octaméthylène-imino; 4-isooctyl-octaméthylène-imino; 2-éthylmorpholino; 2-méthyl-5-éthylmorpholino; 3,3-diméthylmorpholino; 2,6-di-tert.butyl-morpholino; 4-méthylpipérazinyle; 4-isopropylpipérazinyle, etc. Dans chacun des exemples ci-dessus de groupements hétérocycliques, la valence libre, et par conséquent le point d'attache à un atome de carbone du noyau pyrimidinique, est à l'atome d'azote hétérocyclique.

Les 1-hydroxypyrimidines nouvelles de formules I A et I B sont des amines et existent sous forme de base libre, c'est-à-dire n'ayant pas fixé de proton, ou sous forme de sel d'addition avec un acide, c'est-à-dire ayant fixé un proton, selon le pH du milieu. Elles forment des composés d'addition stables, c'est-à-dire des sels d'addition d'un ou de deux acides par neutralisation au moyen des acides appropriés, par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, malique, pamoïque, méthane-sulfonique, cyclohexane-sulfamique, picrique, lactique, etc. Ces sels d'addition avec les acides sont utiles pour l'amélioration de la valeur ou pour la purification des bases libres. Les bases libres sont utiles à titre d'agents de fixation d'acides pour neutraliser une acidité indésirable ou pour absorber un acide à mesure qu'il se forme dans une réaction chimique, par exemple une réaction d'élimination d'hydracide halogéné dans laquelle de l'hydrogène, et du chlore, du brome ou de l'iode sont enlevés d'atomes de carbones voisins.

Les composés nouveaux de formules I A et I B forment des sels avec l'acide fluosilicique, qui sont utiles comme agents anti-mites selon les brevets des États-Unis d'Amérique n° 1.915.334 et n° 2.075.359. Ils forment également des sels avec l'acide thiocyanique qui se condensent avec le formaldéhyde en formant des matières résineuses utiles à titre d'inhibiteurs de corrosion ou de formation de piqûres selon les brevets des États-Unis d'Amérique n° 2.425.320 et n° 2.606.155.

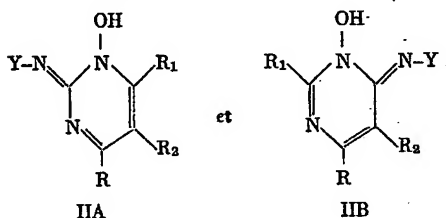
Les 1-hydroxypyrimidines de formules I A et I B selon l'invention forment des sels avec les pén-



cillines. Ces sels ont des caractéristiques de solubilité qui les rendent utiles dans l'isolement et la purification des pénicillines, en particulier la benzyl-pénicilline. Ces sels peuvent être formés par neutralisation de la forme base libre d'un composé de formule I A ou I B avec la forme acide libre d'une pénicilline ou par double décomposition aboutissant à un remplacement de l'anion d'un sel d'addition avec un acide d'un composé de formule I A ou I B, par exemple l'ion chlorure d'un chlorhydrate, par la forme anionique d'une pénicilline.

Les 1-hydroxypyrimidines nouvelles de formules I A et I B forment également des carboxyacyles par traitement au moyen d'agents carboxy-acylants tels que des anhydrides et des chlorures d'acides carboxyliques. Ces carboxyacyles peuvent être des composés simples ou des mélanges de composés selon des facteurs tels que la nature de la 1-hydroxypyrimidine utilisée comme réactif, l'agent carboxy-acylant et les conditions réactionnelles.

Les carboxyacyles obtenus à partir des 1-hydroxypyrimidines des formules I A et I B peuvent être représentés par les formules II A et II B :



dans lesquelles R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont les significations précédemment données et Y est un radical carboxyacyl

Les carboxyacyles de formules II A et II B peuvent être utilisés pour améliorer la qualité ou la valeur d'une 1-hydroxypyrimidine de formules I A et I B, base libre. Celle-ci peut être transformée en un carboxyacyl, le carboxyacyl peut être purifié par les techniques usuelles comme la recristallisation ou la chromatographie et le carboxyacyl ainsi purifié peut être désacylé, avantageusement par alcoololyse.

Les carboxyacyles de dihydroxypyrimidines de formules II A et II B peuvent être représentés par d'autres formules. Comme pour les composés de formules I A et I B ces carboxyacyles de formules II A et II B sont probablement des mélanges de formes tautomères, dont les compositions dépendent de facteurs tels que la nature des substituants et les groupements carboxyacyliques et du milieu. Dans certains cas, l'une ou l'autre des formes peut prédominer. Les formules II A et II B sont utilisées pour des raisons de commodité, et les autres formes tautomères ne sont pas exclues.

Les carboxyacyles de formules II A et II B sont des amines et existent sous forme de composé

n'ayant pas fixé de proton (base libre) ou sous forme de composé ayant fixé un proton (sel d'addition avec les acides) selon le pH du milieu. Ils forment des composés d'addition stables par neutralisation au moyen d'acides forts appropriés, par exemple les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, perchlorique, etc. Ces sels d'addition avec les acides sont utiles pour améliorer la qualité ou purifier les carboxyacyles bases libres.

Les composés nouveaux selon l'invention, y compris les bases libres de formules I A et I B, leurs sels d'addition avec les acides, les carboxyacyles de formules II A et II B, et leurs sels d'addition avec les acides, possèdent une activité pharmacologique. Par exemple, ils sont actifs par voie orale et parentérale chez les oiseaux et les mammifères, y compris l'être humain, à titre d'agents anti-hypertensifs ayant une activité vaso-dilatatrice, et sont intéressants pour abaisser la tension sanguine et traiter les états de choc. Ils sont également intéressants à titre d'agents anti-virus et anti-inflammatoires et de stimulants du système nerveux central. Ces composés provoquent également la rétention de l'eau et des électrolytes chez les animaux de laboratoire comme les rats et les chiens, et sont ainsi intéressants pour obtenir des animaux de laboratoire présentant des quantités anormalement grandes d'ions sodium, potassium, chlorure et d'eau. Ces animaux sont utiles dans les recherches pharmacologiques, par exemple dans l'évaluation de l'activité diurétique éventuelle de certains composés et pour l'étude de l'action des diurétiques connus.

Les composés nouveaux de formule I A sont produits selon les réactions suivantes :

(Voir formules, page précédente)

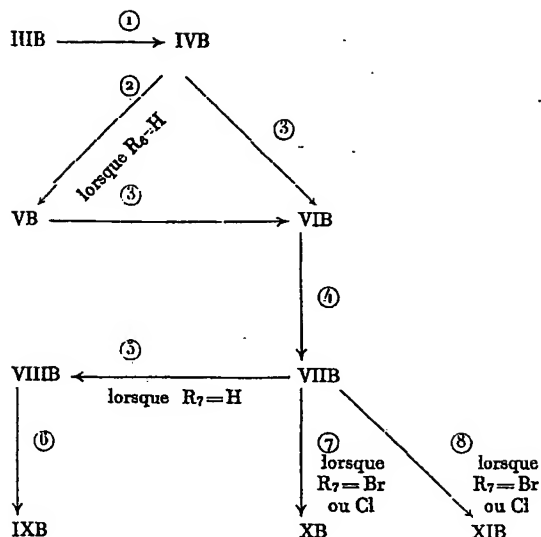
Dans ces formules, R, R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations précédemment données, R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, Z est un radical bromo ou chloro, R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, ou un atome de brome ou de chlore, X est un atome de fluor, de chloré ou de brome et n est égal à 0 à 3 inclus.

Les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-iminopyrimidines de formule I B sont également produites selon le schéma ci-dessus, savoir :

(Voir formules, page suivante)

en remplaçant par les 2-alcoyl(inf.)-6-aminopyrimidines de formule III B correspondantes les 2-amino-6-alcoyl(inf.)-pyrimidines de formule III A.

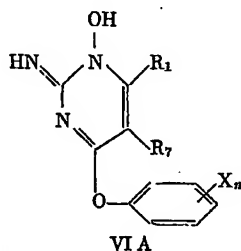
Les composés de départ de formule III A sont des composés connus ou qui peuvent être préparés par des procédés bien connus, comme le procédé décrit par Braker et autres, *J. Amer. Chem. Soc.*, 69, 3072 (1947). Les composés de départ de formule III B sont connus ou peuvent être préparés par des procédés bien connus, comme celui décrit



dans *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 75, 755 (1942) par Földi et autres.

Dans l'ensemble de la description qui suit, chaque fois que cela est possible et pour des raisons de commodité et de brièveté, on ne se référera qu'aux composés de la série A, c'est-à-dire des composés dans lesquels la position 6 est occupée par un groupe alcoyle inférieur, comme les 2-amino-6-alcoyl(inf.)pyrimidines (III A, IV A et V A) et les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)pyrimidines (VI A) et composés analogues de la série A. Il doit toutefois être entendu que la référence à la série A ne doit pas être considérée comme limitant l'invention à ces seuls composés A. Au contraire, la référence à cette série A doit s'entendre comme englobant aussi les composés de la série B comme les 2-alcoyl(inf.)-6-aminopyrimidines (III B, IV B et V B), et les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-iminopyrimidines (VI B) et composés analogues de la série B.

Les 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines nouvelles de formule VII A s'obtiennent en mélangeant un composé de formule :



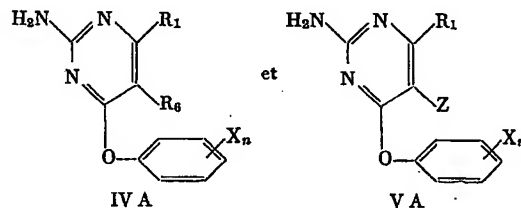
(dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub>, X et n ont les significations précédemment données) avec une amine de formule RH dans laquelle R a la signification ci-dessus. Le

8 210086 7 ◆

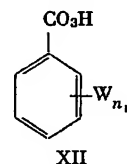
groupe phénoxy du réactif de formule VI A est déplacé par le groupement R de l'amine (réaction 4).

Les 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxy-pyrimidines de formule VI A sont des composés nouveaux. Outre qu'ils constituent des réactifs intéressants dans la production des 1,2-dihydro-1-hydroxy-pyrimidines de formule VII A ils sont utiles à diverses fins pharmaceutiques. Ainsi, les composés de formule VI A (et de formule VI B) sont actifs par voie orale et par voie parentérale chez les oiseaux et les mammifères, y compris l'homme, comme agents contre l'hypertension ayant une action vasodilatatrice, et utiles pour abaisser la tension sanguine et traiter les états de choc. Ils sont également utiles comme agents contre les virus et à titre d'agents causant la rétention d'électrolytes et d'eau chez les animaux de laboratoire.

On produit les 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxy-pyrimidines nouvelles de formule VI A en mélangeant une pyrimidine de formules IV A et V A :

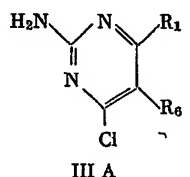


(dans laquelle X, n, R<sub>1</sub>, Z et R<sub>6</sub> sont comme défini ci-dessus) avec un acide percarboxylique (réaction 3). On donne particulièrement la préférence à cette fin aux acides perbenzoïques de formule XII :

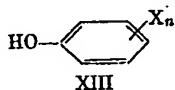


dans laquelle W est un radical halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou intro et n<sub>1</sub> est égal à 0 à 5 inclus. Toutefois on peut utiliser d'autres acides percarboxyliques pour cette oxydation, des exemples étant les acides performique, peracétique, perpropionique, perbutyrique, perphtalique, percamphorique, etc.

On prépare des pyrimidines de formule IV A en mélangeant une pyrimidine de formule III A :



(dans laquelle  $R_1$  et  $R_6$  ont les significations précédemment données) avec un phénate dérivant d'un phénol de formule XIII :



dans laquelle  $X$  et  $n$  ont la signification précédemment donnée (réaction 1).

Les 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-nitropyrimidines nouvelles de formule VIII A sont produites par nitration de 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines de formule VII A dans laquelle  $R_7$  est un atome d'hydrogène (réaction 5).

Les 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-amino-pyrimidines nouvelles de formule IX A s'obtiennent en mélangeant une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-nitropyrimidine de formule VIII A avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur d'hydrogénation (réaction 6).

Ce qui est très étonnant, c'est que la non-saturation carbone-carbone et carbone-azote du noyau 1,2-dihydropyrimidinique n'est pas hydrogénée avec la même facilité que le radical nitro. Ainsi peut-on facilement choisir des conditions d'hydrogénation telles que seul le radical nitro soit hydrogéné. On doit toutefois noter que les 5-aminopyrimidines de formule IX A dans laquelle  $R$  contient un groupement alcénylique ne peuvent être préparées par hydrogénation catalytique des 5-nitropyrimidines de formule VIII A en raison de ce que les groupements alcényliques sont convertis par hydrogénation en groupements alcoyliques. En variante, le radical nitro des composés de formule VIII A peut être réduit par un agent réducteur chimique ne modifiant pas la non-saturation carbone-carbone, par exemple le dithionite de sodium ou l'hydrosulfite de sodium. Cf. par exemple *J. Chem. Soc. (Londres)* 985 (1956); *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1518 (1957); *Her. Deut. Chem. Ges.* 88, 1306 (1955); *ibid.* 90, 2272 (1957); *ibid.* 89, 2799 (1956).

Les 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines nouvelles de formule VI A dans laquelle  $R_7$  est un atome de chlore ou de brome se préparent par la suite de réactions III A (où  $R_6$  est de l'hydrogène),  $\xrightarrow{①}$  IV A (où  $R_6$  est de l'hydrogène),  $\xrightarrow{②}$  V A  $\xrightarrow{③}$  VI A (où  $R_7$  est un atome de chlore ou de brome), et où  $R_1$ ,  $X$ ,  $Z$  et  $n$  ont les significations précédemment données.

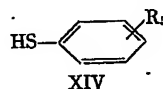
Des acides percarboxyliques appropriés pour la transformation (réaction 3) des pyrimidines V A en composés VI A (1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines) sont ceux énumérés ci-dessus comme propres à la transformation des pyrimidines de formule IV A (où  $R_6$  est un radical alcoyle inférieur ou hydrogène) en 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines de formule VI A (où  $R_7$  est un radical alcoyle inférieur

ou hydrogène). On donne spécialement la préférence à cette fin aux acides perbenzoïques susmentionnés de formule XII. Des agents halogénants propres à la conversion des composés de formule IV A (où  $R_6$  est un atome d'hydrogène) en composés de formule V A sont les halogènes eux-mêmes, c'est-à-dire le chlore et le brome, et les composés dits à halogène positif (réaction 2).

On entend ici par composés à halogène positif des composés organiques ou minéraux contenant du chlore ou du brome à l'état en degré de valence +1. Ces composés contiennent usuellement un atome de chlore ou de brome lié à un autre atome, usuellement de l'oxygène ou de l'azote, dans un composé minéral ou organique par une liaison de covalence polaire dans laquelle l'atome d'halogène est l'extrémité positive du dipôle. Des exemples de composés minéraux à l'halogène positif sont les acides hypochloreux, comme l'acide hypochloreux et l'acide hypobromeux et les hypohalites comme les hypochlorites et les hypobromites de lithium, de sodium, de potassium et de calcium. Des exemples de composés organiques à halogène positif sont les esters de type hypohalite, comme l'hypochlorite de *t*-butyle; les *N*-halogénoamides, comme la *N*-chloroacétamide, la *N*-bromoacétamide, la *N*-bromobenzamide, la *N*,*p*-dichloroacétanilide, la *N*-chloro-*p*-nitroacétanilide et la *N*-chlorobenzène-sulfonamide; les *N*-halogénoimides comme la *N*-chlorosuccinimide, la *N*-bromosuccinimide et la *N*-chlorophthalimide; et d'autres composés *N*-halogénés comme la *N*-bromohydantoïne, la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne, la 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne, etc. Ces halogénations sont effectuées par des procédés connus d'halogénation des diaminopyrimidines. Cf. par exemple Brown, « The Pyrimidines », *Interscience Publishers*, New York, p. 169, (1962) et Phillips et autres, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3922, (1952).

Les 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines nouvelles de formule XI A dans lesquelles le substituant en position 5 est le groupement  $-S-\text{C}_6\text{H}_4-R_5$

$R_5$  ayant la définition ci-dessus, se préparent (réaction 8) en mélangeant une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-halogénoypyrimidine de formule VII A (dans laquelle  $R_7$  est un atome de chlore ou de brome) avec un thiophénol de formule XIV :



dans laquelle  $R_5$  a la signification ci-dessus donnée.

Les 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines nouvelles de formule X A s'obtiennent en mélangeant (réaction 7) une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-halogénoypyrimidine de formule VII A avec une amine de

formule RH dans laquelle R a la signification ci-dessus. Le groupe R attaché à la position 5 peut être identique ou différent du groupe R attaché à la position 4.

La réaction 1 entre une 4-chloropyrimidine de formule III A et un phénate dérivant d'un phénol de formule XIII s'effectue en chauffant un mélange de la pyrimidine et du phénate entre 100° et 200 °C, environ, de préférence 140° et 180 °C, environ, jusqu'à ce que se soit produite la réaction de déplacement désirée. Usuellement, il suffit d'une à dix heures, environ, de chauffage, moins de temps étant habituellement nécessaire aux températures les plus élevées, par exemple 180 °C, qu'aux températures inférieures, par exemple 140 °C.

Les phénates préférés sont ceux des métaux alcalins, spécialement de sodium et de potassium, mais d'autres phénates métalliques sont utilisables comme ceux de magnésium, de calcium et d'aluminium. Il faut un équivalent molaire du phénate pour réagir avec chaque équivalent molaire de 4-chloropyrimidine et il n'y a usuellement pas de raison d'utiliser d'autres proportions que ces proportions moléculaires. Il est toutefois avantageux de chauffer le phénate et la 4-chloropyrimidine en présence d'environ 1 à environ 10 équivalents moléculaires, et même plus, du phénol correspondant au phénate. Le phénol sert alors de diluant et peut également servir de source de phénate. Dans ce dernier cas, on ajoute un équivalent moléculaire d'un hydroxyde métallique correspondant au phénate de métal voulu, par exemple de l'hydroxyde de sodium ou de l'hydroxyde de potassium, à une quantité suffisante de phénol de formule XIII, pour produire la quantité désirée de phénate et laisser assez de phénol pour jouer le rôle de diluant.

Pour préparer le mélange de phénate et de diluant phénolique, il est souvent avantageux d'ajouter l'hydroxyde métallique à l'état solide, puis d'enlever l'eau par un chauffage préliminaire à environ 100 °C. On ajoute alors la chloropyrimidine au mélange de phénate et de phénol.

On peut également mélanger et chauffer ensemble la chloropyrimidine, l'hydroxyde métallique et assez de phénol pour former un phénate et servir de diluant.

Au lieu ou en plus d'un diluant phénolique, on peut utiliser un autre diluant liquide inerte, par exemple de la diméthylformamide, pour faciliter la formation d'un mélange réactionnel convenablement mobile.

La 4-phénoxyypyrimidine de formule IV A désirée peut être isolée du mélange réactionnel par les procédés usuels, par exemple par addition d'une quantité suffisante de solution aqueuse d'hydroxyde de métal alcalin pour dissoudre le diluant phénolique, si on en utilise un, puis séparation du produit désiré par filtration ou centrifugage. La phénoxy-

pyrimidine peut alors être purifiée éventuellement par les procédés classiques, par exemple par recristallisation au sein d'un solvant ou mélange de solvants approprié.

La réaction 3 entre une 4-phénoxyypyrimidine de formule IV A ou V A et un acide percarboxylique pour produire une 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxyypyrimidine de formule VI A s'effectue en mélangeant ensemble ces deux réactifs, de préférence en présence d'un diluant liquide inerte. Bien que, comme on l'a dit, les acides percarboxyliques soient généralement propres à cette oxydation, il est préférable d'utiliser des acides perbenzoïques de formule XII. Les acides de formule XII sont connus ou peuvent être préparés par les procédés connus. Cf. par exemple Braun, *Organic Syntheses*, Coll. vol. 1, 2<sup>e</sup> éd., 431, (1941) et Silbert et autres, *J. Org. Chem.* 27, 1336, (1962). Dans la formule XII, quand  $n_1$  est égal ou supérieur à 2, les symboles W peuvent être identiques ou différents. Des exemples d'halogène sont le fluor, le chlore, le brome et l'iode. Des exemples de radicaux alcoyle inférieur sont les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, et leurs formes isomères. Des exemples de radicaux alcoxy inférieur sont les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy et leurs formes isomères. Des exemples d'acides oxydants de formule XII sont l'acide perbenzoïque, les acides o-, m- et p-chloro- et -bromo-perbenzoïques, l'acide 3,5-dichloroperbenzoïque, l'acide 2,3,5,6-tétrachloroperbenzoïque, l'acide 4-méthylperbenzoïque, l'acide 3,4-diméthylperbenzoïque, l'acide pentaméthylperbenzoïque, les acides o-, m- et p-méthoxyperbenzoïques, l'acide 3-nitroperbenzoïque, l'acide 2,4-dinitroperbenzoïque, l'acide 3-chloro-4-méthoxyperbenzoïque, l'acide 3-chloro-4-nitroperbenzoïque, etc.

Pour effectuer la réaction entre la pyrimidine de formule IV A ou V A et l'acide perbenzoïque de formule XII, il est avantageux de mélanger les deux réactifs au-dessous de 50 °C environ, de préférence entre -10° et +10 °C, des températures inférieures ou supérieures étant d'ailleurs possibles. Il est préférable de mélanger les réactifs en présence d'un diluant liquide inerte et d'agiter le mélange jusqu'à ce que la réaction soit essentiellement terminée. La réaction exige usuellement environ une à huit heures. Des diluants appropriés sont les N-alcoyl-(inf.)-pyrrolidones, par exemple la N-méthylpyrrolidone; les alcanols inférieurs, par exemple le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'alcool isopropylique, les butanols et les pentanols; les esters d'alcanols inférieurs et de glycols des acides alcaniques inférieurs, comme l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle, l'acétate de pentyle, le monoacétate d'éthylène-glycol, le monoacétate de diéthylène-glycol; les éthers comme l'éther diéthylique, l'éther

di-isopropylique, l'éther monoéthylique de l'éthylène-glycol, l'éther monobutylique du diéthylène-glycol, etc. Le rapport moléculaire de la pyrimidine de formule IV A ou V A et de l'acide perbenzoïque de formule XII peut largement varier. Des rapports d'environ 1 : 1 à 1 : 5, de préférence d'environ 1 : 1,5 à 1 : 2,5 conviennent.

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxy-pyrimidine de formule VI A peut être isolée du mélange réactionnel d'oxydation par les techniques usuelles par exemple par les opérations successives d'évaporation du solvant de réaction sous pression réduite, dissolution du produit basique de formule VI A dans un acide aqueux, par exemple l'acide chlorhydrique, élimination par filtration des produits de réaction inopportuns et insolubles dans l'eau, neutralisation du filtrat acide et isolement du produit de formule VI A par filtration, extraction ou chromatographie. La matière isolée peut être purifiée par les techniques usuelles, par exemple par recristallisation au sein d'un solvant approprié ou d'une paire de solvants, ou par préparation d'un sel d'addition avec un acide, par exemple le chlorhydrate ou le phosphate acide, et recristallisation du sel, suivie éventuellement de reconversion du sel en base libre de la manière usuelle.

La réaction 4 entre une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-R<sub>7</sub>-4-phénoxy-pyrimidine de formule VI A (où R<sub>7</sub> est de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur) et une amine de formule RH, R étant comme ci-dessus, pour produire une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-R<sub>7</sub>-pyrimidine de formule VII A (où R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur) s'effectue en mélangeant ces deux réactifs et en chauffant le mélange entre environ 100° et 200 °C, de préférence entre environ 125° et 175 °C. La réaction 4 entre une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-R<sub>7</sub>-4-phénoxy-pyrimidine de formule VI A (dans laquelle R<sub>7</sub> est un atome de brome ou de chlore) et une amine de formule RH (dans laquelle R a la signification précédemment donnée) pour produire une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-R<sub>7</sub>-pyrimidine de formule VII A (dans laquelle R<sub>7</sub> est un atome de brome ou de chlore) s'effectue en mélangeant ces deux réactifs et en chauffant le mélange entre environ 25 et 100 °C, de préférence entre 50 et 80 °C environ. On doit mélanger au moins un équivalent molaire de l'amine avec chaque équivalent moléculaire de la pyrimidine utilisée comme réactif. Il est usuellement avantageux d'utiliser un excès de l'amine, par exemple environ 2 à 20 équivalents moléculaires ou même plus d'amine par équivalent moléculaire de la pyrimidine, l'excès d'amine agissant alors à titre de diluant. Il peut également y avoir un diluant organique inerte dans le mélange réactionnel. Conviennent spécialement à cette fin les dialcoylformamides, en particulier celles dans lesquelles les substituants dialcoyliques sont les

mêmes que ceux de l'amine utilisée pour le déplacement, ou les alcanols.

Quand l'amine utilisée comme réactif a un point d'ébullition relativement bas et risque de s'échapper du récipient réactionnel au cours du chauffage, il est avantageux d'utiliser un récipient de réaction clos, par exemple un tube de verre scellé à parois épaisses ou un autoclave métallique fermé pendant l'opération de chauffage.

Il faut usuellement une durée de réaction d'une à vingt heures environ. La réaction de déplacement désirée se fait habituellement plus rapidement aux températures élevées qu'aux températures plus basses. En outre, quand le groupement phénoxy possède 2 ou 3 substituants halogénés, c'est-à-dire quand *n* dans la formule VI A est égal à 2 ou 3, le déplacement intervient usuellement plus vite et à une température plus faible que s'il y a moins, ou s'il n'y a pas d'halogène. Dans ces derniers cas, spécialement en l'absence d'halogène dans la partie phénoxy, la réaction de déplacement est souvent accélérée par addition de sodium ou de potassium métallique au mélange réactionnel. On ajoute de préférence environ un équivalent atomique de métal alcalin par équivalent moléculaire de la pyrimidine utilisée comme réactif. L'addition d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis comme le chlorure ferrique en même temps que le métal alcalin accélère également souvent la réaction de déplacement ou permet d'opérer à une température inférieure. Une quantité catalytique convenable est usuellement d'environ 0,01 à 0,001 équivalent molaire de chlorure ferrique par équivalent atomique de métal alcalin.

Des exemples d'amines primaires appropriées utilisées comme réactifs dans cette réaction de déplacement sont la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, l'isopropylamine, la butylamine, la butylamine secondaire, la pentylamine, l'isopentylamine, l'hexylamine, l'heptylamine, l'octylamine, l'allylamine, la 2-méthylallylamine, la 2-buténylamine, la 3-buténylamine, la 3-penténylamine, la 4-hexénylamine, la 4,4-diméthyl-2-penténylamine, la cyclobutylamine, la cyclohexylamine, la 4-tert.butylcyclohexylamine, la benzylamine, la phénéthylamine, etc. Des exemples d'amines secondaires appropriées à cette fin sont la diméthylamine, la diéthylamine, la N-méthyléthylamine, la dipropylamine, la N-éthyl-isopropylamine, la di-sec. butylamine, la N-méthylbutylamine, la dipentylamine, la N-éthyl-2,4-diméthylpentylamine, la N-méthyl-octylamine, la diheptylamine, la diallylamine, la N-méthylallylamine, la di-(1-méthylallyl)amine, la di-(2-méthylallyl)amine, la N-éthyl-1-méthylallylamine, la N-propyl-2-éthylallylamine, la di-(2-pentényl)amine, la di-(3-butényl)amine, la di-(4-hexényl)amine, la N-butyl-2-buténylamine, la N-méthylcyclohexylamine, la dicyclohexylamine, la N-éthyl-



benzylamine, la dibenzylamine, la di-(4-méthyl-3-hexényl)amine, l'aziridine, la 2-méthylaziridine, la 2,2-diméthylaziridine, l'azétidine, la 2-éthylazétidine, la 3-octylazétidine, la 3,3-diméthylazétidine, la 2,2,4-triméthylazétidine, la pyrrolidine, la 2-propylpyrrolidine, la 3-butylpyrrolidine, la 2-isohexylpyrrolidine, la 2,3-diméthylpyrrolidine, la 2,2,4-triméthylpyrrolidine, la 2,5-diéthylpyrrolidine, la 3,4-dioctylpyrrolidine, la pipéridine, la 2-méthylpipéridine, la 3-éthylpipéridine, la 4-butylpipéridine, la 2,4,6-triméthylpipéridine, la 2-méthyl-5-éthylpipéridine, la 3,5-dipentylpipéridine, l'hexahydroazépine, la 2-éthylhexahydroazépine, la 4-tert-butyl-hexahydroazépine, la 3,3-diméthylhexahydroazépine, la 2,4,6-tripropylhexahydroazépine, l'heptaméthylène-imine, la 2-méthylheptaméthylène-imine, la 2,4-diisopropylheptaméthylène-imine, l'octaméthylène-imine, la 4-isooctyl-octaméthylène-imine, la morpholine, la 2-éthyl-morpholine, la 2-méthyl-5-éthyl-morpholine, la 2,6-diméthylmorpholine, la N-méthylpipérazine, etc.

La 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidine de formule VII A désirée peut usuellement être isolée du mélange réactionnel sous forme de base libre par refroidissement du mélange réactionnel jusqu'à environ 0 à 25 °C. La forme base libre précipite usuellement et peut être isolée par les techniques classiques, par exemple par filtration ou centrifugage. En variante, on peut éliminer par distillation ou évaporation l'excès d'amine et un autre diluant éventuellement présent, et isoler la 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidine désirée par les techniques habituelles, par exemple par recristallisation fractionnée ou extraction. La pyrimidine isolée peut ensuite être purifiée, si on le désire, par les techniques classiques comme la recristallisation au sein d'un solvant ou d'un mélange de solvants ou par chromatographie. On peut également préparer un sel d'addition avec un acide, par exemple le chlorhydrate ou un phosphate acide, de la pyrimidine, le purifier par recristallisation puis, éventuellement, le reconvertir en base libre de la manière usuelle.

La nitration, 5, des 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines de formule VII A (dans laquelle R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène) s'effectue avantageusement en mélangeant la pyrimidine utilisée comme réactif avec de l'acide sulfurique concentré (95 %), en refroidissant la solution obtenue, puis en ajoutant lentement un mélange d'acide sulfurique concentré (95 %) et d'acide nitrique concentré (70 %) avec refroidissement continu entre 0° et 25 °C environ, de préférence entre 10 et 15 °C environ. Une durée totale de réaction d'environ une à cinq heures est usuellement suffisante. Il faut un équivalent moléculaire d'acide nitrique par équivalent moléculaire de pyrimidine.

Dans certains cas, on peut utiliser de l'acide

sulfurique ou de l'acide nitrique moins concentré si la pyrimidine utilisée comme réactif est spécialement facile à nitrer. Les techniciens se rendront compte que les conditions optimum de nitration pour chaque pyrimidine particulière de formule VII A, ce qui comprend les concentrations et quantités de l'acide sulfurique et de l'acide nitrique, la durée de la réaction et la température de celle-ci, doivent être déterminées par des expériences préliminaires à faible échelle.

La 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidine nitrée de formule VIII A peut être isolée du mélange réactionnel en versant le mélange sur de la glace pilée, en alcalinisant le mélange résultant puis en isolant le produit nitré désiré par les procédés usuels, par exemple par filtration, centrifugage ou extraction. Les produits de nitration sont usuellement solides et peuvent être purifiés par recristallisation au sein d'un solvant approprié ou mélange de solvants ou par chromatographie.

La réduction, 6, des 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-nitropyrimidines de formule VIII A s'effectue avantageusement par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur d'hydrogénation, par exemple un métal noble comme le platine, le palladium, le rhodium ou un métal commun comme le nickel de Raney, le cobalt de Raney, et en présence d'un diluant inerte comme le méthanol, l'éthanol, le dioxane, l'acétate d'éthyle, etc. On donne la préférence aux catalyseurs au palladium et à des pressions d'hydrogène allant d'une atmosphère à 7 bars environ et des températures d'hydrogénation d'environ 10° à 100 °C.

Il est également préférable d'ajouter suffisamment d'acide fort, par exemple d'un acide minéral comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique au réactif pyrimidinique avant hydrogénation de sorte que la forme du réactif ayant fixé un proton soit hydrogénée en donnant la forme ayant fixé un proton ou forme de sel d'addition avec un acide de la 5-aminopyrimidine. Dans certains cas, la forme de sel d'addition avec un acide du produit est sensiblement plus stable et plus facilement isolée que la forme base libre.

Les produits de réduction de type 5-aminopyrimidine de formule IX A sont isolés des mélanges réactionnels d'hydrogénation par les techniques usuelles, par exemple par élimination du catalyseur par filtration ou centrifugage puis élimination du diluant par distillation ou évaporation. Si la 5-nitropyrimidine utilisée comme réactif est pure, il est habituellement inutile de purifier la 5-aminopyrimidine produite. Toutefois, quand une purification est nécessaire, il est préférable de purifier un sel d'addition avec un acide approprié par recristallisation au sein d'un solvant ou mélange de solvants appropriés.

L'halogénéation, 2, des 4-phénoxy-pyridines de

formule IV A (dans laquelle  $R_6$  est un atome d'hydrogène) est effectuée en mélangeant la pyrimidine utilisée comme réactif avec l'agent halogénant, de préférence en présence d'un diluant. Par exemple, dans le cas de la bromuration, on dissout la pyrimidine dans un diluant comme l'acide acétique et on mélange progressivement la solution entre 10° et 100 °C, environ, avec un équivalent moléculaire de brome, également dissous dans un diluant comme l'acide acétique. Dans certains cas, il est avantageux d'effectuer la bromuration en présence d'eau, bien qu'il soit préférable d'avoir assez d'un diluant organique, par exemple d'acide acétique, pour maintenir l'homogénéité du mélange réactionnel. La présence d'une base comme le carbonate de calcium, ou l'acétate de sodium quand le diluant est l'acide acétique, pour neutraliser l'acide bromhydrique qui se forme est également désirable. D'une manière similaire, l'utilisation de chlore donne les 5-chloropyrimidines de formule V A correspondantes.

On peut de même utiliser un des composés dits à halogène positif dont on a donné des exemples ci-dessus pour halogéner une 4-phénoxyypyrimidine de formule IV A (dans laquelle  $R_6$  est un atome d'hydrogène). Par exemple on mélange et on chauffe entre 50° et 100 °C environ un mélange d'une pyrimidine de formule IV A (où  $R_6$  est un atome d'hydrogène), un équivalent moléculaire du composé à halogène positif, par exemple de N-chlorosuccinimide ou de N-bromosuccinimide, et d'un diluant inerte, par exemple du tétrachlorure de carbone.

Les 5-halogéno-4-phénoxyypyrimidines désirées de formule V A peuvent être isolées d'un mélange réactionnel d'halogénéation par les procédés usuels, par exemple par évaporation du diluant, et le produit peut être purifié éventuellement par les procédés usuels, par exemple par recristallisation au sein d'un solvant ou d'un mélange de solvants appropriés, ou par chromatographie.

L'oxydation, 3, de la 5-halogéno-4-phénoxyypyrimidine de formule V A au moyen d'un acide percarboxylique pour produire une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-halogéno-4-phénoxyypyrimidine de formule VI A s'effectue de la même manière que décrit ci-dessus pour l'oxydation par l'acide percarboxylique des 4-phénoxyypyrimidines de formule IV A (où  $R_6$  est un radical hydrogène ou alcoyle) en 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxyypyrimidines de formule VI A (où  $R_6$  est un radical hydrogène ou alcoyle inférieur).

La réaction, 8, entre une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-halogénoypyrimidine de formule VII A et un thiophénol de formule XIV pour produire une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-arylthiopyrimidine de formule XI A s'effectue avantageusement en chauffant un mélange de ces deux réactifs en présence d'une

base forte, de préférence un hydroxyde de métal alcalin comme de l'hydroxyde de sodium ou de l'hydroxyde de potassium, dans la gamme d'environ 50° à 200 °C; de préférence d'environ 75° à 125 °C jusqu'à intervention du déplacement désiré de l'halogène. Pour ce déplacement, il est préférable que l'halogène déplacé soit du brome, c'est-à-dire que  $R_7$  dans la formule VII A soit du brome. Il est également préférable d'utiliser un excès d'un thiophénol de formule XIV, de préférence environ 2 à 10 ou même plus équivalents molaires de thiophénol par équivalent molaire de la pyrimidine utilisée comme réactif. Il est également préférable d'utiliser environ un équivalent moléculaire de la base forte par équivalent moléculaire de la pyrimidine utilisée comme réactif. Une durée de réaction d'environ une à dix heures est usuellement nécessaire dans la gamme préférée de température. Il est usuellement avantageux d'ajouter une petite quantité d'eau, de préférence environ 5 à 25 % en poids de la base utilisée, pour faciliter la formation d'un mélange réactionnel homogène. On peut également ajouter à cette fin un diluant inerte ayant un point d'ébullition approprié.

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-arylthiopyrimidine désirée de formule XI A peut être isolée du mélange réactionnel par dilution de ce mélange à l'aide d'eau contenant assez d'hydroxyde de métal alcalin pour dissoudre l'excès de thiophénol. Le produit désiré restant est usuellement un solide qui peut être séparé par les procédés usuels, tels que filtration, centrifugage, extraction et peut être usuellement purifié, éventuellement, par recristallisation au sein d'un solvant ou mélange de solvants appropriés.

La réaction, 7, entre une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-halogénoypyrimidine de formule VII A et une amine primaire ou secondaire de formule RH pour produire une 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-substituée-pyrimidine de formule X A s'effectue avantageusement en chauffant un mélange de ces deux réactifs entre 100° et 150 °C, environ, de préférence entre environ 105 et 125 °C. Les conditions de réaction et les traitements sont par ailleurs similaires de ceux ci-dessus décrits pour le déplacement du groupe phénoxy d'une 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxyypyrimidine de formule VI A avec une amine de formule RH. On doit utiliser au moins un équivalent moléculaire de l'amine de déplacement. On utilise de préférence 2 à 10 équivalents moléculaires, environ, de manière que l'excès d'amine agisse comme diluant, ce qui donne un mélange réactionnel homogène. Bien que le substituant 5-bromo- ou 5-chloro- dans le cadre de la formule VII A puisse être déplacé par une amine, il est préférable que l'halogène déplacé soit le brome.

Des exemples d'amines appropriées pour ce

déplacement d'halogène sont celles ci-dessus énumérées comme aptes au déplacement du radical phénoxy. Un récipient réactionnel clos est préférable quand on utilise des amines dont le point d'ébullition sous la pression atmosphérique est inférieur à la température de réaction désirée.

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-5-substituée-amino-pyrimidine de formule X A désirée peut être isolée du mélange réactionnel par évaporation de l'excès d'amine et du diluant, éventuellement utilisé, opération suivie de traitement au moyen d'une base aqueuse étendue pour transformer les sels quelconques d'amines en base libre. Le produit aminique brut est alors purifié par distillation sous pression réduite, recristallisation au sein d'un solvant ou mélange solvant approprié, chromatographie ou par une combinaison de ces procédés.

Les 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidines de formule I A sont transformées en sels d'addition avec un ou deux acides par neutralisation au moyen de quantités appropriées de l'acide minéral ou organique correspondant, dont les exemples sont donnés ci-dessus. Ces transformations peuvent être effectuées au moyen de divers procédés connus en technologie pour être propres à la préparation des sels d'addition des amines avec les acides. Le choix du procédé le plus convenable dépend d'une variété de facteurs tels que la commodité opératoire, des considérations économiques et en particulier les caractéristiques de solubilité de l'amine de formule I A, de l'acide et du sel d'addition avec un acide. Si l'acide est soluble dans l'eau, le composé basique de formule I A peut être dissous dans de l'eau contenant un ou deux équivalents de l'acide, l'eau étant ensuite éliminée par évaporation. Si l'acide est soluble dans un solvant relativement non-polaire, comme l'éther diéthylique ou l'éther diisopropylique, on peut mélanger des solutions séparées de l'acide et du composé basique de formule I A dans un tel solvant en quantités équivalentes; le sel d'addition avec l'acide précipite alors en général en raison de sa solubilité relativement faible dans le solvant non-polaire. Le composé basique de formule I A peut également être mélangé avec l'acide en présence d'un solvant de polarité modérée, par exemple un alcool inférieur, une alcanone inférieure ou un ester alcoylique inférieur d'un acide alcanolique inférieur. Des exemples de ces solvants sont respectivement l'éthanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Le mélange ultérieur de la solution ainsi obtenue du sel d'addition avec un acide avec un solvant de polarité relativement inférieure, comme l'éther diéthylique ou l'hexane, provoque usuellement la précipitation du sel d'addition avec l'acide. On peut former des sels d'addition d'une ou deux moles d'acide en utilisant respectivement un ou deux équivalents

d'acide. De même, les 1,2-dihydro-1-hydroxy-4-phénoxy-pyrimidines de formule VI A sont converties en leurs sels d'addition avec les acides.

Les sels d'addition avec les acides des pyrimidines de formule I A et VI A peuvent être transformées en d'autres sels d'addition avec les acides par une double décomposition aboutissant à un échange de l'anion du sel d'addition d'acide originel, par exemple l'ion chlorure, avec un autre anion, par exemple comme décrit ci-dessus pour ce qui concerne la formation des sels de pénicilline.

Les carboxyacylates de formule II A s'obtiennent en mélangeant une 1,2-dihydro-1-hydroxypyrimidine de formule I A avec la quantité appropriée d'un agent carboxy-acylant, de préférence en présence d'un diluant.

Bien qu'on puisse utiliser sensiblement un agent carboxyacylant quelconque pour préparer ces carboxyacylates, conviennent spécialement les anhydrides, les anhydrides mixtes et les chlorures d'acides dérivant des acides alcanoliques, cycloalcanoliques, alcénoïques, cycloalcénoïques, aralcénoïques, aromatiques et hétérocycliques carboxyliques. Ces anhydrides et ces chlorures d'acides peuvent également être substitués sur un atome de carbone quelconque sauf le carbone carbonyle au moyen d'une grande variété de radicaux atomiques ou moléculaires inertes à l'égard des dihydropyrimidines utilisées comme réactifs. Des exemples de tels substituants sont des radicaux alcoyle, par exemple méthyle, butyle, décyle; alcoxy, par exemple méthoxy, éthoxy, pentyloxy; alcoylthio, par exemple méthylthio, propylthio, heptylthio; dialcoylamino, par exemple diméthylamino, diéthylamino, dihexylamino; alcoxycarbonyle, par exemple méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, nonoxycarbonyle; carboxyacyl, par exemple acétyl, butyryl; carboxamido, par exemple benzamido, acétamido; nitro; fluoro; cyano, etc. Le substituant peut être également du chlore, du brome ou de l'iode sur les portions aromatiques des agents carboxyacylants.

Des exemples d'anhydrides appropriés sont l'anhydride acétique, l'anhydride propionique, l'anhydride butyrique, l'anhydride isobutyrique, l'anhydride acrylique, l'anhydride crotonique, l'anhydride cyclohexane-carboxylique, l'anhydride benzoïque, l'anhydride naphthoïque, l'anhydride furoïque, etc., ainsi que les anhydrides correspondants portant un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus. Des exemples de chlorures d'acides appropriés sont le chlorure d'acétyl, le chlorure de propionyle, le chlorure de butyryl, le chlorure d'isobutyryl, le chlorure de décanoyl, le chlorure d'acryloyl, le chlorure de crotonoyl, le chlorure de cyclohexane-carbonyle, le chlorure de 3-cyclohexène-carbonyle, le chlorure de phénylacétyl, le chlorure de succinyle, le chlorure de benzoyl, le chlorure de naphthoyl, le chlorure de furoyl, le chlorure de 3-pyridine-car.

bonyle, le chlorure de phtaloyle, etc., ainsi que les chlorures d'acides correspondants substitués au moyen d'un ou de plusieurs des substituants susmentionnés. On doit utiliser au moins un équivalent molaire d'agent carboxyacylant pour l'introduction de chaque groupement carboxyacyle.

La carboxyacylation se fait en général rapidement entre  $-20^{\circ}$  et  $+50^{\circ}\text{C}$ , environ. Des diluants appropriés sont les éthers, par exemple l'éther diéthylique et le tétrahydrofurane; des cétones, comme l'acétone et la méthyl-éthyl-cétone; des esters, comme l'acétate de méthyle et l'acétate d'éthyle; l'acétonitrile; la pyridine, etc. Le carboxyacylate désiré se sépare souvent du mélange réactionnel sous forme cristallisée et peut être séparé de la manière usuelle, par exemple par filtration ou centrifugage. Le diluant peut également être évaporé, de préférence sous pression réduite. Les carboxyacylates peuvent être purifiés par les techniques usuelles, comme la recristallisation au sein d'un solvant ou mélange de solvants approprié.

Les carboxyacylates de dihydropyrimidines décrits ci-dessus sont aisément reconvertis en dihydropyrimidine base libre de formule I A, de préférence par chauffage au sein d'un alcool inférieur, par exemple le méthanol ou l'éthanol. Le traitement simultané au moyen d'une base, comme du gaz ammoniac, ou d'un acide, comme l'acide chlorhydrique, accélère usuellement l'alcoololyse.

Comme on l'a dit, les composés nouveaux selon l'invention, c'est-à-dire les composés de formules I A, II A et VI A (et I B, II B et VI B) comprenant les bases libres et leurs sels d'addition avec les acides, sont intéressants à titre d'agents contre l'hypertension, contre les virus, anti-inflammatoires et comme stimulants du système nerveux central dans le traitement des oiseaux et des mammifères, y compris l'être humain. A cette fin, spécialement comme agents contre l'hypertension, ces composés nouveaux peuvent être utilisés sous la forme n'ayant pas fixé de proton (base libre) ou sous la forme de composés ayant fixé un proton (sel d'addition avec un acide) en association avec un véhicule pharmaceutique sous forme de doses liquides ou solides telles que comprimés, capsules, poudres, pilules, granules, sirops, élixirs, suppositoires, dispersions stériles aqueuses ou dans une huile végétale pour l'application parentérale, etc., seuls ou associés avec d'autres médicaments.

La quantité d'ingrédient actif à administrer dépend de l'âge, du poids du malade, des états particuliers à traiter, de la fréquence de l'administration et de la voie d'administration. La dose est comprise entre environ 0,1 à 30 mg par kilogramme de poids du corps, de préférence 0,3 à 10 mg. La dose pour l'être humain va d'environ 5 à 500 mg par jour en une seule fois ou en trois ou quatre doses

subdivisées; la dose pour adulte est de préférence de 25 à 200 mg, environ. Les doses vétérinaires correspondant aux doses chez l'être humain, ces quantités administrées étant proportionnelles au poids de l'animal par comparaison avec l'être humain adulte.

Comme on l'a dit ci-dessus, la référence aux composés de la série A, savoir les composés III A, IV A, V A, VI A, VII A, VIII A, IX A, X A, et XI A, au cours de la présente description ne doit pas être considérée comme limitative. On doit au contraire considérer que cela inclut les composés de la série B, savoir les composés III B, IV B, V B, VI B, VII B, VIII B, IX B, X B et XI B dans lesquels le groupe alcoyle inférieur  $R_1$  est en position 2 au lieu d'être en position 6.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Les exemples suivants illustrent le meilleur mode de mise en œuvre de la présente invention.

*Exemple 1.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridino-pyrimidine.

Partie A. — 2-amino-6-méthyl-4-phénoxy-pyrimidine.

On chauffe à  $95-100^{\circ}\text{C}$  durant deux heures un mélange de 28,6 g (0,2 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-chloropyrimidine, 94 g (1,0 mole) de phénol et 13,2 g (0,2 mole) d'hydroxyde de potassium solide à 85 % et on ajoute en agitant une solution de 60,0 g d'hydroxyde de potassium dans 600 ml d'eau. On refroidit le mélange ainsi obtenu jusqu'à la température ambiante et on filtre. On lave le solide à l'eau et on le fait recristalliser au sein de 700 ml de méthanol, ce qui donne 31,5 g (79 % du rendement théorique) de 2-amino-6-méthyl-4-phénoxy-pyrimidine, point de fusion  $192-194^{\circ}\text{C}$ . [*J. Org. Chem.* 17, 1457 (1952), indique comme point de fusion  $194-195^{\circ}\text{C}$ ].

Ultra-violet :

(Éthanol) — 227 m $\mu$  ( $\epsilon = 14\,170$ ), 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 6\,870$ );

( $\text{H}_2\text{SO}_4$  alc. N/100) épaulement 220 m $\mu$  ( $\epsilon = 16\,450$ ), 278 m $\mu$  ( $\epsilon = 7\,480$ );

(KOH alc. N/100) 227 m $\mu$  ( $\epsilon = 14\,170$ ), 280 m $\mu$  ( $\epsilon = 6\,870$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales, bouillie dans l'huile minérale), 3 340, 3 180, 1 650, 1 575, 1 485, 1 210, 1 185, 790, 760, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

Selon le procédé de l'exemple 1, partie A, mais en utilisant à la place du phénol du 2,4-dichlorophénol; du p-chlorophénol; du p-bromophénol; du 2,4-dibromophénol; du m-fluorophénol; du 2,4,6-trichlorophénol, etc., on en obtient respectivement les composés suivants :

La 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-méthyl-4-(p-chlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-méthyl-4-(p-bromophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dibromophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-méthyl-4-(m-fluorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-méthyl-4-(2,4,6-trichlorophénoxy)pyrimidine, etc.

De même, le remplacement, dans cet exemple, de la 2-amino-6-méthyl-4-chloropyrimidine, en suivant le procédé de l'exemple 1, partie A, par les composés suivants :

La 2-amino-6-éthyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-5,6-diméthyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-5-méthyl-6-éthyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-5-octyl-6-propyl-4-chloropyrimidine;

La 2-amino-5-tert.butyl-6-propyl-4-chloropyrimidine, etc., donne les composés suivants :

La 2-amino-6-éthyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5,6-diméthyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5-méthyl-6-éthyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5-octyl-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5-tert.butyl-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine, etc.

Également selon le procédé de l'exemple 1, partie A, mais en utilisant au lieu de la combinaison de la 2-amino-6-méthyl-4-chloropyrimidine et du phénol, chacune des 2-amino-6-alcyl(inf.)-4-chloropyrimidines et 2-amino-5,6-di-alcyl(inf.)-4-chloropyrimidines mentionnées ci-dessus et chacun des halogénophénols mentionnés ci-dessus, on obtient les composés correspondants 2-amino-6-alcyl(inf.)-4-phénoxyypyrimidines; 2-amino-6-alcyl(inf.)-4-halogénophénoxyypyrimidines; 2-amino-5,6-di-alcyl(inf.)-4-phénoxyypyrimidines et 2-amino-5,6-di-alcyl(inf.)-4-halogénophénoxyypyrimidines correspondantes.

Partie B. — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine.

On chauffe à 58 °C pendant vingt heures une solution de 14,2 g (0,66 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine et 0,14 mole d'acide peracétique dans 150 ml d'acide acétique. On concentre la solution ainsi obtenue de manière à obtenir une masse sirupeuse à 58 °C sous pression réduite, on dissout dans l'eau, puis on règle le pH à 9 et on filtre. On chauffe le solide ainsi obtenu dans de l'éthanol

à 5 % et on filtre, on refroidit le filtrat jusqu'à 5 °C et on maintient à cette température pendant environ douze heures puis on filtre, ce qui donne 4,0 g (28 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine sous forme d'hydrate. Après séchage sur anhydride phosphorique, on obtient la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine, point de fusion 190-193 °C.

Analyse :  $C_{11}H_{11}N_3O_2$  :

Calculé (%) :

C : 60,81; H : 5,10; N : 19,34; O : 14,73.

Trouvé (%) :

C : 60,49; H : 5,21; N : 18,79; O : 15,63.

Ultra-violet :

(Éthanol) léger épaulement 220 mμ ( $\epsilon = 17\,790$ ), 255 mμ ( $\epsilon = 7\,590$ ), 316 mμ ( $\epsilon = 7\,280$ );

( $H_2SO_4$  alc. N/100), épaulement 223 mμ ( $\epsilon = 14\,320$ ), épaulement 262 mμ ( $\epsilon = 4\,040$ ), 285 mμ ( $\epsilon = 6\,070$ ); épaulement 318 mμ ( $\epsilon = 1\,903$ );

(KOH alc. N/100) 265 mμ ( $\epsilon = 7\,900$ ), 316 mμ ( $\epsilon = 6\,870$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales en bouillie dans l'huile minérale) 3 360, 3 040, 1 660, 1 650, 1 600, 1 585, 1 560, 1 490  $cm^{-1}$ .

Selon le procédé de l'exemple 1, partie B, mais en utilisant au lieu d'acide peracétique, dans des expériences séparées, les acides m-chloroperbenzoïque, perbenzoïque, perphthalique, 2,4-dichloroperbenzoïque, m-méthylperbenzoïque, m-nitroperbenzoïque et p-méthoxyperbenzoïque, on obtient le même produit, la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine.

De même, en remplaçant dans l'exemple 1 la 2-amino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine par les composés suivants :

La 2-amino-6-éthyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5,6-diméthyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5-méthyl-6-éthyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5-octyl-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-amino-5-tert.butyl-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine, etc., et en suivant le mode opératoire de l'exemple 1, partie B, on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-éthyl-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-propyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-tert.butyl-4-phénoxyypyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-octyl-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - diméthyl - 4 - phénoxyypyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - méthyl - 6 - éthyl - 4 - phénoxyypyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - octyl - 6 - propyl - 4 - phénoxyypyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - tert. butyl - 6 - propyl - 4 - phénoxyypyrimidine; etc.

Egalement selon le procédé de l'exemple 1, partie B, mais en utilisant à la place de la 2-amino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine, chacune des autres 2-amino-6-alcoyl(inf.)-4-phénoxyypyrimidines, 2-amino-6-alcoyl(inf.)-4-halogénophénoxyypyrimidines, 2-amino-5,6-dialcoyl(inf.)-4-phénoxyypyrimidines et 2-amino-5,6-di-alcoyl(inf.)-4-halogénophénoxyypyrimidines, on obtient les composés correspondants suivants : 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl(inf.) - 4 - phénoxyypyrimidines; 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl(inf.) - 4 - halogénophénoxyypyrimidines; 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 5,6 - dialcoyl(inf.) - 4 - phénoxyypyrimidines et 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 5,6 - dialcoyl(inf.) - 4 - halogénophénoxyypyrimidines.

Partie C. — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridino-pyrimidine.

On agite un mélange de 20 ml de pipéridine, 0,96 g (0,0046 mole) de sodium et 0,005 g (0,00002 mole) de chlorure ferrique jusqu'à dissolution complète et on ajoute 1,0 g (0,0046 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-phénoxyypyrimidine. On chauffe lentement ce mélange au reflux en une heure et demie, on maintient au reflux pendant deux heures, on ajoute 1 ml de méthanol et on refroidit le mélange, puis on le filtre et on concentre le filtrat à siccité, on chromatographie le résidu sur deux plaques de 19 x 19/1 mm de silicagypse à l'aide d'un mélange à 50 % acétate d'éthyle/méthanol.

On enlève les solides présents dans la zone chromatographique médiane et on épuise de manière continue au moyen de chloroforme. On concentre la solution chloroformique à siccité à 60 °C, ce qui donne 0,7 g de matière qui, après recristallisation au sein d'acétonitrile, donne 0,4 g (41 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridino-pyrimidine.

Analyse :  $C_{10}H_{16}N_4O$ .

Calculé (%) :

C : 57,67; H : 7,75; N : 26,90; O : 7,68.

Trouvé (%) :

C : 58,10; H : 7,32; N : 26,19; O : 6,98.

Ultra-violet :

(Eau) 211 mμ ( $\epsilon = 26\ 250$ ); 264 mμ ( $\epsilon = 13\ 740$ ); 391 mμ ( $\epsilon = 10\ 480$ );

( $H_2SO_4$ N/100) 211 mμ ( $\epsilon = 21\ 880$ ); épaulement 240 mμ ( $\epsilon = 10\ 880$ ); 250 mμ ( $\epsilon = 12\ 070$ ); 286 mμ ( $\epsilon = 11\ 960$ );

(KOH N/100) 211 mμ ( $\epsilon = 25\ 600$ ); 264 mμ ( $\epsilon = 13\ 780$ ); 319 mμ ( $\epsilon = 10\ 600$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales, bouillie dans l'huile minérale) 3 370, 3 240, 3 040, 1 640, 1 630, 1 615, 1 525, 1 435, 1 250, 1 175, 1 105, 1 080  $cm^{-1}$ .

Selon le procédé de l'exemple 1, partie C, mais en utilisant au lieu de pipéridine, la diméthylamine, la diéthylamine, la dibutylamine, la N-méthylbutylamine, la N-éthylhexylamine, la butylamine, l'octylamine, la diallylamine, la dicrotylamine, la di-(hexényl)amine, la N-méthylallylamine, l'allylamine, la 2-octénylamine, la 3-éthylpyrrolidine, la diphénéthylamine, la N-méthylbenzylamine, la N-éthyl-(1-naphtyl-méthyl)-amine, la benzylamine, la 3-phénylpropylamine, la cyclohexylamine, la dicyclohexylamine, la cyclobutylamine, la N-méthyl-(4-tert.butylcyclohexyl)amine, l'azétidine, la pyrrolidine, la 2-méthylpyrrolidine, la 3-éthylpyrrolidine, la 2,5-diméthylpyrrolidine, la 2-méthyl-5-éthylpipéridine, la 3-isopropylpipéridine, la 2,4,6-triméthylpipéridine, l'hexahydroazépine, la 4-tert.butylhexahydroazépine, l'heptaméthylène-imine, l'octaméthylène-imine, la morpholine, la 2-éthylmorpholine, la N-méthylpipérazine, on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - diméthyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - diéthyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - dibutyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (N - méthyl - butylamino) - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (N - éthyl - hexylamino) - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - butyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - octyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - diallylaminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - dicrotyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [di - (2 - hexényl) - amino] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (N - méthyl - allylamino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - allyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (2 - octényl - amino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - dibenzyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - diphénéthyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (N - méthyl - benzylamino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [N - éthyl - (1 - naphthylméthyl) amino] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - benzyl - aminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (3 - phényl - propylamino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - cyclohexylaminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - dicyclohexylaminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - cyclobutylaminopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [N - méthyl - (4 - tert. butylcyclohexyl) amino] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (1 - azétidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (2 - méthylpyrrolidinyl)] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (3 - éthylpyrrolidinyl)] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (2,5 - diméthylpyrrolidinyl)] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (2 - méthyl - 5 - éthylpipéridino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (3 - isopropylpipéridino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (2,4,6 - triméthylpipéridino) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (1 - hexahydroazépiny) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (4 - tert. butylhexahydroazépiny)] pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - heptaméthylèneimino-pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - octaméthylèneimino-pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - morpholino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (2 - éthyl - morpholino) pyrimidine, et :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (4 - méthyl - 1 - pipérazinyl) pyrimidine.

Également selon le procédé de l'exemple 1, partie C, mais en utilisant à la place de la pipéridine chacune des amines primaires et secondaires correspon-

dant à chacun des exemples particuliers de  $\text{—N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$

et aux groupements hétérocycliques entrant dans le cadre de R défini ci-dessus, on obtient les 1,2-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthylpyrimidines correspondantes portant comme substituant en position 4 une portion aminique mono- ou di-substituée,

ce qui comprend un radical hétérocyclique.

Également selon le procédé de l'exemple 1, partie C, mais en utilisant au lieu de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - phénoxy - pyrimidine, les composés suivants :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - éthyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - propyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - tert. butyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - octyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - diméthyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - méthyl - 6 - éthyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - octyl - 6 - propyl - 4 - phénoxy - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - tert. butyl - 6 - propyl - 4 - phénoxy - pyrimidine; etc., on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - éthyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - propyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - tert. butyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - octyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - diméthyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - méthyl - 6 - éthyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - octyl - 6 - propyl - 4 - pipéridino - pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5 - tert. butyl - 6 - propyl - 4 - pipéridino - pyrimidine; etc.

Également selon le procédé de l'exemple 1, partie C, mais en utilisant à la place de la combinaison de la 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - phénoxy - pyrimidine et de pipéridine, chacune des 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl (inf.) - 4 - phénoxy - pyrimidines; 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl (inf.) - 4 - halogénophénoxy - pyrimidines; 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - dialcoyl (inf.) - 4 - phénoxy - pyrimidines et 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - dialcoyl (inf.) - 4 - halogénophénoxy - pyrimidines précitées et chacune des amines primaires et secondaires sus-

mentionnées, on obtient les 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl (inf.) - pyrimidines et 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - dialcoyl (inf.) - pyrimidines correspondantes dans lesquelles le substituant 4 - phénoxy ou 4 - halogénophénoxy a été remplacé par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui comprend un radical hétérocyclique.



*Exemple 2.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridinopyrimidine.

Partie A. — (1). — 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine.

On ajoute 57,2 g (0,4 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-chloropyrimidine à un mélange agité de 26,4 g (0,4 mole) d'hydroxyde de potassium à 85 % et 326 g (2,0 moles) de 2,4-dichlorophénol à 50 °C. On agite le mélange réactionnel à 90-100 °C pendant deux heures et demie, on dilue au moyen d'une solution de 120 g d'hydroxyde de potassium et 1 000 ml d'eau, on refroidit jusqu'à la température ambiante et on filtre. On lave à l'eau le solide ainsi obtenu, on l'épuise à l'aide de 3 000 ml de méthanol et on délaye pendant une heure dans 1 000 ml d'eau, ce qui donne 76,0 g (54,4 % du rendement théorique) de 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy) pyrimidine, point de fusion 195-196 °C.

Analyse  $C_{11}H_9Cl_2N_3O$ .

Calculé (%):

C : 48,91; H : 3,36; Cl : 26,25; N : 15,55; O : 5,92.

Trouvé (%):

C : 49,21; H : 3,34; Cl : 26,81; N : 15,05; O : 5,05.

Ultra-violet :

(Éthanol) 223 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 20 650); épaulement 276 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 380); 281 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 9 710);

( $H_2SO_4$  N/100) 219 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 25 980); 276 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 765); 283 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 440);

(KOH N/100) 224 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 19 830); épaulement 275 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 850); 281 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 730).

Infra-rouge :

(Bandes principales, bouillie dans l'huile minérale) 3 476, 3 288, 3 155, 1 650, 1 595, 1 570, 1 500, 1 254, 1 230, 1 170, 1 095, 1 055, 856, 818, 793  $cm^{-1}$ .

Partie A. — (2) - 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine.

On chauffe un mélange de 225 g (1,57 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-chloropyrimidine, 489 g (3,0 moles) de 2,4-dichlorophénol, 500 ml de diméthylformamide et 105 g (1,57 mole) d'hydroxyde de potassium à 85 % à 90-100 °C pendant trois heures. On verse le mélange réactionnel dans une solution de 105 g d'hydroxyde de potassium et 2 000 ml d'eau, on agite pendant une heure et on filtre. On lave le solide ainsi obtenu soigneusement à l'eau, on épuise à l'aide de 4 000 ml d'éthanol, on filtre et on sèche, ce qui donne 265,1 g (67 % du rendement théorique) de 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, point de fusion 195-196 °C.

Partie B. — (1) - 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

On chauffe une solution de 27 g (0,1 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et 0,1 mole d'acide peracétique dans 100 ml d'acide acétique à 60 °C pendant vingt heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat jusqu'à l'état sirupeux, puis on secoue avec de l'eau et on filtre. On lave à l'eau le solide ainsi obtenu et

on le fait recristalliser au sein de 2 000 ml d'éthanol à 50 %, ce qui donne 17,2 g (60 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy) pyrimidine, léger noircissement à 185 °C, point de fusion avec décomposition à 207-208,5 °C. La recristallisation au sein d'acétonitrile élève le point de fusion à 216-218 °C.

Analyse :  $C_{11}H_9Cl_2N_3O_2$ .

Calculé (%):

C : 46,34; H : 3,18; Cl : 24,87; N : 14,74.

Trouvé (%):

C : 47,59; H : 3,59; Cl : 25,88; N : 14,08.

Ultra-violet :

(Éthanol) 257,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 335); 281 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 2 920); 315 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 130);

( $H_2SO_4$  N/100) f 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 5 530); 282 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 520); f 292 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 5 840);

(KOH N/100) 256 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 840); 281 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 3 160); 316 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 820).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 330, 3 080, 1 631, 1 600, 1 568, 1 259, 1 230, 1 187, 1 185, 1 060, 855, 815  $cm^{-1}$ .

Partie B. — (2) - 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

On refroidit jusqu'à 0 °C un mélange de 28,0 g (0,1 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine, 600 ml d'acétone et 100 ml d'éthanol et on ajoute en quinze minutes 34,4 g (0,2 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque. On agite le mélange entier pendant quatre heures et on le verse dans une solution d'un équivalent d'hydroxyde de potassium et 1 500 ml d'eau, on réfrigère pendant seize heures puis on filtre. On chauffe le solide ainsi obtenu au reflux dans 1 500 ml d'acétonitrile, on laisse refroidir et on filtre, ce qui donne 17,9 g (64 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy) pyrimidine, point de fusion 216-218 °C.

Partie C. — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridinopyrimidine.

On chauffe jusqu'à 145 °C en une heure une solution de 8,5 g (0,029 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy) pyrimidine et 35 ml de pipéridine, et on la maintient à cette température pendant encore quatre heures. On refroidit lentement le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiante et on le filtre, ce qui donne 4,1 g d'une matière qui, recristallisée au sein de 400 ml d'acétonitrile, donne 3,7 g (61 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridinopyrimidine, point de fusion 260-261 °C.

Analyse :  $C_{10}H_{16}N_4O$ .

Calculé (%):

C : 57,67; H : 7,75; N : 26,90; O : 7,68.

Trouvé (%):



C : 57,93; H : 7,47; N : {26,35; O : 6,98.

Ultra-violet :

(Éthanol) 213 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 27 650); 267 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14 460); 322 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10 880);

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> alc. N/100) 213,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 22 570); épaulement 240 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 660); 251 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12 600); 288 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 980);

(KOH N/100) f 217 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 23 350); 267 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14 370); 323 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10 880).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 370, 3 240, 3 040, 1 640, 1 630, 1 615, 1 525, 1 435, 1 250, 1 175, 1 105, 1 080 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 3.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

On chauffe jusqu'à 85 °C en une période de trente minutes un mélange de 8,5 g (0,03 mole) de 1,2-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy) - pyrimidine et 35 ml de pyrrolidine. On laisse le mélange réactionnel refroidir jusqu'à la température ambiante et on le filtre. On lave le solide au moyen de pyrrolidine et on le fait recristalliser au sein de 200 ml d'acétonitrile, ce qui donne 2,4 g (41 % du rendement théorique) de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine, point de fusion 271-273 °C.

Analyse : C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O.

Calculé (%) :

C : 55,65; H : 7,26; N : 28,84.

Trouvé (%) :

C : 55,27; H : 7,19; N : 28,07.

Ultra-violet :

(Éthanol) 213 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 27 900); 264 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14 550); 321 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 150);

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 213 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 24 150); 227 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 750); 249 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12 050); 287 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12 100);

(KOH N/100) 264 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 15 100); 321 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 550).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 360, 2 720, 2 600, 1 645, 1 610, 1 555 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 4.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-morpholinopyrimidine.

On chauffe en bain d'huile, sous pression, à 165 °C pendant trois heures, une solution de 5,0 g (0,017 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy) pyrimidine et 25 ml de morpholine. On laisse le mélange réactionnel refroidir lentement jusqu'à 25 °C et on le filtre. On lave successivement le solide ainsi obtenu à l'aide de morpholine et d'éther, et on le sèche, ce qui donne 3,0 g (44 % du rendement théorique) de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - morpholinopyrimidine; noircissement à 255 °C, fusion à 261 °C, décomposition en moussant à 264-267 °C.

Analyse : C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

Calculé (%) :

C : 51,41; H : 6,71; N : 25,16; O : 15,22.

Trouvé (%) :

C : 51,38; H : 6,73; N : 24,69; O : 14,83.

Ultra-violet :

(Éthanol) 213 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 25 450); 265 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 800); 322 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 9 800);

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 215 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 20 450); 251 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10 300); 289 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 000);

(KOH N/100) 265 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 11 850); 322 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 9 950).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 360, 1 650, 1 600, 1 545, 1 230, 1 170, 1 115, 1 075, 1 030 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 5.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-[1-(4-méthylpipérazinyl)]pyrimidine.

On chauffe dans une bombe en verre, au bain d'huile à 180 °C (température intérieure 140 °C) pendant trois heures une solution de 5,0 g (0,017 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine et 25 ml de N-méthylpipérazine. On concentre la solution limpide ainsi obtenue à siccité, on secoue à deux reprises avec 75 ml d'éther, on décante, et le résidu, recristallisé au sein de 75 ml d'acétonitrile, donne 1,4 g de matière contenant le sel de 2,4-dichlorophénol de la 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (4 - méthylpipérazinyl)] pyrimidine. La concentration de la solution étherée donne un supplément de 0,9 g de matière contenant le sel de 2,4-dichlorophénol qu'on mélange avec le produit (1,4 g) précédemment obtenu. On fait recristalliser ce mélange à deux reprises au sein d'acétonitrile, ce qui donne 1,4 g du sel de 2,4-dichlorophénol de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (4 - méthylpipérazinyl)] pyrimidine, point de fusion 151-152 °C.

Analyse : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Calculé (%) :

C : 49,74; H : 5,48; N : 18,13.

Trouvé (%) :

C : 49,37; H : 5,75; N : 18,04.

On agite le sel dans une solution d'hydroxyde de sodium et on règle le pH à 6 au moyen d'acide acétique, on laisse reposer et on décante. On alcalinise la solution et on l'épuise au moyen de chloroforme. On sèche la solution chloroformique sur sulfate de sodium et on concentre à siccité. On fait recristalliser le résidu au sein d'acétonitrile, ce qui donne 0,3 g de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-[1-(4-méthylpipérazinyl)]pyrimidine, point de fusion 212-213 °C.

Analyse : C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O.

Calculé (%) :

C : 53,79; H : 7,68; O : 7,16.

Trouvé (%) :

C : 53,38; H : 7,95; O : 6,86.

Ultra-violet :

(Éthanol) 212,5 mμ ( $\epsilon = 28\,150$ ); 265 mμ ( $\epsilon = 13\,300$ ); 321 mμ ( $\epsilon = 10\,950$ );

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 214 mμ ( $\epsilon = 25\,450$ ); 247 mμ ( $\epsilon = 12\,750$ ); 286 mμ ( $\epsilon = 11\,900$ ); léger épaulement 297 mμ ( $\epsilon = 9\,150$ );

(HOK N/100) 214 mμ ( $\epsilon = 29\,400$ ); 265 mμ ( $\epsilon = 14\,450$ ); 322 mμ ( $\epsilon = 11\,850$ ).

Infra-Rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 660, 3 340, 3 140, 2 790, 2 750, 1 670, 1 635, 1 610, 1 545, 1 495, 1 230, 1 175, 1 140, 1 005 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 6.* — 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (1 - hexahydroazépiny)pyrimidine.

On chauffe une solution de 7,0 g (0,026 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichloro-phénoxy)pyrimidine et 50 ml d'hexaméthylène-imine dans un récipient clos, au bain d'huile à une température de 170 °C. Au bout de trois heures et demie, on refroidit la solution et on la concentre à siccité sous pression réduite. On secoue le résidu avec une solution de 1,0 g d'hydroxyde de sodium et 50 ml d'eau et on épuise à quatre reprises à l'aide de portions de 250 ml de chloroforme. On sèche le mélange des extraits chloroformiques sur sulfate de sodium et on concentre à siccité. On fait recristalliser le résidu au sein de 400 ml d'acétonitrile, ce qui donne 2,2 g (38 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(1-hexahydroazépiny)pyrimidine, point de fusion 208-210 °C.

Analyse : C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O.

Calculé (%) :

C : 59,43; H : 8,16; N : 25,21.

Trouvé (%) :

C : 59,13; H : 8,49; N : 25,47.

Ultra-violet :

(Éthanol) 212,5 mμ ( $\epsilon = 27\,000$ ); 265 mμ ( $\epsilon = 13\,100$ ); 321 mμ ( $\epsilon = 10\,150$ );

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 213 mμ ( $\epsilon = 22\,100$ ); 249 mμ ( $\epsilon = 10\,550$ ); 289 mμ ( $\epsilon = 11\,150$ );

(KOH N/100) 214 mμ ( $\epsilon = 26\,100$ ); 265 mμ ( $\epsilon = 13\,200$ ); 320 mμ ( $\epsilon = 10\,150$ ).

Infra-Rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 350, 1 670, 1 635, 1 610, 1 545, 1 500, 1 200, 1 180, 1 170 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 7.* — 1,2 - dihydro-1 - hydroxy-2 - imino-6-méthyl-4-diméthyl-aminopyrimidine.

On agite magnétiquement dans une bombe en verre une solution de 5,0 g (0,017 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichloro-phénoxy)pyrimidine et 35 ml de diméthylamine. On chauffe le mélange réactionnel au bain d'huile à 135 °C pendant une heure, puis à 165 °C pendant une heure, on laisse refroidir jusqu'à 25 °C, on

maintient au bain de glace jusqu'à cristallisation et on filtre. On lave le solide à l'éther et on le sèche, ce qui donne 1,7 g (rendement 60 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-diméthyl-aminopyrimidine, point de fusion 228-229 °C.

Analyse : C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O.

Calculé (%) :

C : 49,98; H : 7,19; N : 33,31.

Trouvé (%) :

C : 50,28; H : 7,27; N : 32,54.

Ultra-violet :

(Éthanol 212 mμ ( $\epsilon = 29\,250$ ); 263 mμ ( $\epsilon = 13\,050$ ); 321 mμ ( $\epsilon = 9\,950$ ).

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 212 mμ ( $\epsilon = 23\,850$ ); épaulement 235 mμ ( $\epsilon = 11\,100$ ); 246 mμ ( $\epsilon = 11\,000$ ); 286 mμ ( $\epsilon = 10\,600$ );

(KOH N/100) 263 mμ ( $\epsilon = 13\,100$ ); 301 mμ ( $\epsilon = 10\,000$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 360, 1 670, 1 625, 1 545, 1 515, 1 245, 1 125, 1 170, 1 075 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 8.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-allylaminopyrimidine.

On chauffe dans un bombe de verre scellée dans un bain d'huile à 165 °C pendant trois heures une solution de 5,0 g (0,017 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et 25 ml d'allylamine. On laisse le mélange réactionnel refroidir jusqu'à 25 °C et on filtre. Après lavage du solide successivement à l'allylamine et à l'éther, on obtient 2,5 g (83 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-allylaminopyrimidine, qui noircit à 249-250 °C et fond à 252-255 °C en se décomposant.

Analyse : C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O.

Calculé (%) :

C : 53,31; H : 6,71; N : 31,09.

Trouvé (%) :

C : 53,16; H : 6,63; N : 30,66.

Ultra-violet :

(Éthanol) 210 mμ ( $\epsilon = 27\,600$ ); 262 mμ ( $\epsilon = 10\,700$ ); 314 mμ ( $\epsilon = 8\,100$ );

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 212 mμ ( $\epsilon = 24\,700$ ); 242 mμ ( $\epsilon = 13\,800$ ); 279 mμ ( $\epsilon = 10\,100$ );

(KOH N/100) 262 mμ ( $\epsilon = 11\,950$ ); 315 mμ ( $\epsilon = 9\,000$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; en bouillie dans l'huile minérale) 3 430, 3 360, 1 640, 1 580, 1 505, 1 220, 1 180, 1 080, 1 055 cm<sup>-1</sup>.

*Exemple 9.* — 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino-6-méthyl-4-benzylaminopyrimidine.

On chauffe à 180 °C pendant quatre heures une solution de 5,0 g (0,017 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)-

pyrimidine et 35 ml de benzylamine, on refroidit, on filtre et on fait recristalliser au sein d'acétonitrile, ce qui donne 3,0 g (77 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-benzylaminopyrimidine, point de fusion 227-229 °C.

Analyse :  $C_{12}H_{14}N_4O$ .

Calculé (%) :

C : 62,59; H : 6,13; N : 24,35.

Trouvé (%) :

C : 62,38; H : 6,17; N : 24,62.

Ultra-violet :

(Éthanol) 211 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 37 000); léger épaulement 160 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12 350); 264 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12 700); 316 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 9 300);

( $H_2SO_4$  N/100) 211 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 28 500); 244 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14 600); 280 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 10 900);

(KOH N/100) 211 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 3 500); léger épaulement 264 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 12 700); 316 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 9 300).

Infra-rouge :

(Bandes principales; en bouillie dans l'huile minérale) 3 400, 3 180, 3 140, 3 020, 1 650, 1 620, 1 560, 1 535, 1 485, 1 245, 1 175, 1 050, 705  $cm^{-1}$ .

Exemple 10. — 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino-5,6-diméthyl-4-pipéridinopyrimidine.

Partie A. — 2 - amino - 5,6 - diméthyl - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)-pyrimidine.

On chauffe jusqu'à 65 °C un mélange de 62,8 g (0,4 mole) de 2-amino-5,6-diméthyl-4-chloropyrimidine et 195 g (1,2 mole) de 2,4-dichlorophénol et on ajoute 26,4 g (0,4 mole) d'hydroxyde de potassium à 85 %. On chauffe le mélange réactionnel à 95-100 °C pendant trois heures, on ajoute 100 ml de diméthylformamide puis on refroidit jusqu'à environ 60 °C, après quoi on ajoute une solution de 1 500 ml d'eau et 56 g d'hydroxyde de potassium. On laisse le mélange reposer pendant seize heures environ et on filtre. On lave le solide à quatre reprises à l'aide de portions de 800 ml d'eau, on sèche à l'air et on fait recristalliser au sein de 1 000 ml d'éthanol à 95 %, ce qui donne 70,1 g (61 % du rendement théorique) de 2-amino-5,6-diméthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, point de fusion 157-158 °C.

Analyse :  $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$ .

Calculé (%) :

C : 50,72; H : 3,90; Cl : 24,96; N : 14,79.

Trouvé (%) :

C : 51,23; H : 4,61; Cl : 25,06; N : 14,68.

Ultra-violet :

(Éthanol) 222 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 19 550); léger épaulement 276 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 300); 284 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 750);

( $H_2SO_4$  N/100) épaulement 218 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 25 500); épaulement 224 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 23 300); épaulement 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 350); 282 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 250); 289 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 600); léger épaulement 301 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 350).

(KOH N/100) 222 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 19 600); épaulement

226 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 19 350); épaulement 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 6 200); 284 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 850).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 480, 3 290, 3 140, 1 645, 1 585, 1 570, 1 260, 1 235, 1 100, 855, 815, 770  $cm^{-1}$ .

Partie B. — 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - diméthyl - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine.

On refroidit jusqu'à 0 °C un mélange de 56,8 g (0,2 mole) de 2-amino-5,6-diméthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et 1 500 ml de méthanol, et on ajoute en une heure et demie 41,04 g (0,24 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque. On agite le mélange réactionnel pendant encore trois heures, on concentre à environ 400 ml sous pression réduite et on mélange avec une solution de 1 500 ml d'eau et 17 g d'hydroxyde de potassium. On laisse ce mélange reposer pendant seize heures environ et on filtre. On fait recristalliser le solide au sein de 1 500 ml d'acétonitrile, ce qui donne 27,5 g (46 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-5,6-diméthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, point de fusion 225-226 °C.

Analyse :  $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_2$ .

Calculé (%) :

C : 48,00; H : 3,69; Cl : 23,62; N : 13,99.

Trouvé (%) :

C : 47,86; H : 3,78; Cl : 23,68; N : 13,64.

Ultra-violet :

(Éthanol) épaulement 210 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 28 800); 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 500); 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 2 000); 313 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 500);

( $H_2SO_4$  N/100) 218 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 25 300); épaulement 226 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 21 600); épaulement 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 4 200); 296 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 200);

(KOH N/100) 218 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 29 250); 253 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 300); 282 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 1 900); 321 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 8 350).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 410, 3 370, 3 280, 1 650, 1 230, 1 210, 1 085, 900  $cm^{-1}$ .

Partie C. — 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6-diméthyl-4-pipéridinopyrimidine.

On enferme hermétiquement dans une bombe en verre et on chauffe à une température du bain d'huile de 165 °C (environ 135 °C de température interne) pendant quatre heures un mélange de 10,0 g (0,033 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-5,6-diméthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et 50 ml de pipéridine. On refroidit le mélange réactionnel et on le filtre. On lave le solide à l'éther et on le sèche, ce qui donne 3,6 g (50 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-5,6-diméthyl-4-pipéridinopyrimidine, point de fusion 172-173 °C.

Analyse :  $C_{11}H_{13}N_4O$ .

Calculé (%) :

C : 57,87; H : 7,95; N : 24,54.

Trouvé (%) :

C : 58,63; H : 7,60; N : 24,85.

Ultra-violet :

(Éthanol) 215  $m\mu$  ( $\epsilon = 22\,550$ ); 269  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\,600$ ); 330  $m\mu$  ( $\epsilon = 12\,450$ );

( $H_2SO_4$  N/100) 217  $m\mu$  ( $\epsilon = 20\,750$ ); 236  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\,200$ ); 260  $m\mu$  ( $\epsilon = 8\,050$ ); 302  $m\mu$  ( $\epsilon = 12\,900$ );

(KOH N/100) 217  $m\mu$  ( $\epsilon = 21\,800$ ); 269  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\,700$ ); 330  $m\mu$  ( $\epsilon = 12\,650$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 340, 1 650, 1 625, 1 585, 1 565, 1 230, 1 100, 1 075  $cm^{-1}$ .

Exemple 11. — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)-pyrimidine.

Partie A. — 2-amino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

On chauffe au reflux pendant une heure un mélange de 59,7 g (0,3 mole) de 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine impure, 52,8 g (0,3 mole) de N-bromosuccinimide et 600 ml de tétrachlorure de carbone, puis on concentre à siccité. On lave le solide à l'eau et on filtre; on obtient après trois recristallisations au sein de méthanol 33,0 g (31 % du rendement théorique) de 2-amino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, point de fusion 155-156,5 °C.

Analyse :  $C_{11}H_8BrCl_2N_3O$ .

Calculé (%) :

C : 37,85; H : 2,31; N : 12,04.

Trouvé (%) :

C : 37,65; H : 2,30; N : 12,49.

Ultra-violet :

(Éthanol) épaulement 220  $m\mu$  ( $\epsilon = 18\,000$ ); épaulement 283  $m\mu$  ( $\epsilon = 5\,100$ ); 294  $m\mu$  ( $\epsilon = 5\,900$ );

( $H_2SO_4$  N/100) épaulement 218  $m\mu$  ( $\epsilon = 19\,980$ ); 226  $m\mu$  ( $\epsilon = 19\,340$ ); épaulement 238  $m\mu$  ( $\epsilon = 15\,940$ ); 296  $m\mu$  ( $\epsilon = 6\,080$ );

(KOH N/100) 226  $m\mu$  ( $\epsilon = 19\,650$ ); épaulement 242  $m\mu$  ( $\epsilon = 14\,290$ ); épaulement 282  $m\mu$  ( $\epsilon = 5\,410$ ); 293  $m\mu$  ( $\epsilon = 6\,510$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 480, 3 280, 3 140, 1 640, 1 585, 1 560, 1 250, 1 235, 1 100, 1 000, 855, 820  $cm^{-1}$ .

En suivant le procédé de l'exemple 11, partie A, mais en remplaçant la N-bromosuccinimide par la N-chlorosuccinimide, on obtient la 2-amino-6-méthyl-5-chloro-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine correspondante.

Également, en suivant le procédé de l'exemple 11,

partie A, mais en remplaçant par d'autres 2-amino-6-alcoyl(inf.)-4-phénoxy-pyrimidines et 2-amino-6-alcoyl(inf.)-4-halogénophénoxy-pyrimidines, telles que les suivantes :

La 2-amino-6-éthyl-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-4-phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 2-amino-6-éthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., à la place de la 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, on obtient les composés 5-bromo-correspondants tels que :

La 2-amino-6-éthyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 2-amino-6-éthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-propyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-tert.butyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-amino-6-octyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., respectivement.

De même, la réaction des 2-amino-6-alcoyl(inf.)-4-phénoxy-pyrimidines et des 2-amino-6-alcoyl(inf.)-4-halogénophénoxy-pyrimidines appropriées avec la N-chloro-succinimide donne les 2-amino-6-alcoyl(inf.)-5-chloro-4-phénoxy-pyrimidines et les 2-amino-6-alcoyl(inf.)-5-chloro-4-halogénophénoxy-pyrimidines.

Partie B. — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

On refroidit jusqu'à 0 °C une solution de 22,0 g (0,062 mole) de 2-amino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, 400 ml d'acétone et 100 ml d'éthanol et on ajoute en une période de vingt-cinq minutes 24,0 g (0,14 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque. On agite le mélange réactionnel à 0-5 °C pendant quatre heures et on filtre dans une solution de 1 500 ml d'eau contenant 0,14 mole d'hydroxyde de potassium à 85 %. On agite le mélange ainsi obtenu et on le filtre. On lave le solide ainsi obtenu à l'aide de 600 ml d'acétonitrile, ce qui donne 19,0 g (84 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-mé-

thyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine, point de fusion 212-214 °C.

Analyse :  $C_{11}H_8BrCl_2N_3O_2$ .

Calculé (%) :

C : 36,19; H : 2,21; N : 11,51.

Trouvé (%) :

C : 36,56; H : 2,54; N : 12,07.

Ultra-violet :

(Éthanol) épaulement 236  $m\mu$  ( $\epsilon = 22\ 810$ ); 264  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\ 125$ ); épaulement 281  $m\mu$  ( $\epsilon = 3\ 650$ ); 333  $m\mu$  ( $\epsilon = 7\ 885$ );

( $H_2SO_4$  N/100) 226  $m\mu$  ( $\epsilon = 22\ 920$ ); 263  $m\mu$  ( $\epsilon = 7\ 485$ ); 329  $m\mu$  ( $\epsilon = 6\ 130$ );

(KOH N/100) 226  $m\mu$  ( $\epsilon = 22\ 375$ ); 263  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\ 670$ ); 334  $m\mu$  ( $\epsilon = 7\ 520$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 330, 3 000, 1 650, 1 625, 1 588, 1 560, 1 495, 1 230, 1 180, 1 095, 1 055, 1 015, 860, 850, 835, 805  $cm^{-1}$ .

En suivant le mode opératoire de l'exemple 11, partie B, mais en utilisant au lieu d'acide m-chloroperbenzoïque, dans des expériences séparées, des acides peracétique, perbenzoïque, perphtalique, 2,4-dichlorobenzoïque, p-méthylperbenzoïque, m-nitroperbenzoïque et p-méthoxyperbenzoïque, on obtient le même produit, savoir la 1,2-dihydro-1-hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie B, mais en utilisant d'autres 2-amino-6-alcoyl(inf.)-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidines, et 2-amino - 6 - alcoyl(inf.) - 5 - bromo - 4 - halogénophénoxy-pyrimidines, telles que :

La 2 - amino - 6 - éthyl - 5 - bromo - 4 - phénoxy-pyrimidine;

La 2 - amino - 6 - propyl - 5 - bromo - 4 - phénoxy-pyrimidine;

La 2 - amino - 6 - tert.butyl - 5 - bromo - 4 - phénoxy-pyrimidine;

La 2 - amino - 6 - octyl - 5 - bromo - 4 - phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 2 - amino - 6 - éthyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)-pyrimidine;

La 2 - amino - 6 - propyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)-pyrimidine;

La 2 - amino - 6 - tert.butyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2 - amino - 6 - octyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)-pyrimidine, etc., on obtient respectivement les composés :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - éthyl - 5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - propyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - tert.-butyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - octyl-

5 - bromo - 4 - phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - éthyl - 5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - propyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - tert.-butyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - octyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., respectivement.

De même, en faisant réagir les 2-amino-6-alcoyl(inf.)-5-chloro-4-phénoxy-pyrimidines et 2-amino-6-alcoyl(inf.) - 5 - chloro - 4 - halogénophénoxy-pyrimidines appropriées, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy - 2 - imino - 6 - alcoyl(inf.) - 5 - chloro - 4 - phénoxy-pyrimidines et 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino - 6 - alcoyl(inf.) - 5 - chloro - 4 - halogénophénoxy-pyrimidines correspondantes.

Partie C. — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

On chauffe à 70 °C pendant deux heures un mélange de 3,5 g (0,01 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et 25 ml de pyrrolidine, on refroidit et on filtre. On lave le solide successivement à l'aide de pyrrolidine et d'éther et on obtient 1,9 g (70 % du rendement théorique) de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine, point de fusion 166-167 °C.

Analyse :  $C_9H_{13}BrN_4O$ .

Calculé (%) :

C : 39,57; H : 4,80; N : 20,51; Br : 29,36.

Trouvé (%) :

C : 39,80; H : 4,47; N : 20,65; Br : 30,03.

Ultra-violet :

(Éthanol) 221  $m\mu$  ( $\epsilon = 25\ 250$ ); 276  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\ 200$ ); 338  $m\mu$  ( $\epsilon = 11\ 350$ );

( $H_2SO_4$  N/100) 223  $m\mu$  ( $\epsilon = 26\ 700$ ); 259  $m\mu$  ( $\epsilon = 10\ 650$ ); 308  $m\mu$  ( $\epsilon = 11\ 600$ ); léger épaulement 321  $m\mu$  ( $\epsilon = 5\ 850$ ).

(KOH N/100) 221  $m\mu$  ( $\epsilon = 24\ 250$ ); 276  $m\mu$  ( $\epsilon = 9\ 150$ ); 338  $m\mu$  ( $\epsilon = 11\ 300$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 410, 2 800, 1 645, 1 575, 1 485, 1 180, 1 135, 1 010  $cm^{-1}$ .

En suivant le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en utilisant, à la place de la pyrrolidine, la diméthylamine, la diéthylamine, la dibutylamine, la N-méthylbutylamine, la N-éthylhexylamine, la butylamine, l'octylamine, la diallylamine, la dicrotylamine, la di-(2-hexényl)amine, la N-méthylallylamine, l'allylamine, la 2-octénylamine, la dibenzylamine, la diphényléthylamine, la N-méthylbenzylamine, la N-éthyl-(1-naphtylméthyl)amine, la

benzylamine, la 3-phénylpropylamine, la cyclohexylamine, la dicyclohexylamine, la cyclobutylamine, la N-méthyl-(4-tert.butyl-cyclohexyl)amine, l'azétidine, la pipéridine, la 2-méthylpyrrolidine, la 3-éthylpyrrolidine, la 2,5-diméthylpyrrolidine, la 2-méthyl-5-éthylpipéridine, la 3-isopropylpipéridine, la 2,4,6-triméthylpipéridine, l'hexahydroazépine, la 4-tert.butyl-hexahydroazépine, l'heptaméthylèneimine, l'octaméthylèneimine, la morpholine, la 2-éthyl-morpholine, et la N-méthylpipérazine, on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-diméthylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-diéthylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-dibutylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(N-méthylbutylamino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(N-éthylhexylamino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-butylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-octylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-diallylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-dicrotylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[di-(2-hexényl)amino]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(N-méthylallylaminopyrimidine);

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-allylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2-octénylaminopyrimidine);

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-dibenzylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-diphényléthylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(N-méthylbenzylamino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[N-éthyl-(1-naphtylméthyl)amino]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-benzylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(3-phénylpropylamino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-cyclohexylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-dicyclohexylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-cyclobutylaminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-cyclobutylaminopyrimidine;

thyl-5-bromo-4-[N-méthyl-(4-tert.butyl-cyclohexyl)amino]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[1-(azétidiny)]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[1-(2-méthylpyrrolidiny)]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[1-(3-éthylpyrrolidiny)]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[1-(2,5-diméthylpyrrolidiny)]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2-méthyl-5-éthylpipéridino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(3-isopropylpipéridino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4,6-triméthylpipéridino)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-hexahydroazépinyl)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-[1-(4-tert.butylhexahydroazépinyl)]pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-heptaméthylène-iminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-octaméthylène-iminopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-morpholinopyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2-éthylmorpholino)pyrimidine, et :

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrimidine.

Également selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en utilisant à la place de la pyrrolidine chacune des amines primaires et secondaires correspondant à chacun des exemples particuliers de :



et des groupements hétérocycliques entrant dans le cadre de R comme défini ci-dessus, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-pyrimidines correspondantes, substituées en position 4 au moyen d'un groupement aminique

mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique.

Également selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en utilisant, à la place de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, les composés suivants :

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-éthyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-propyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-tert-butyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-octyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine, etc., ou :

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-éthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-propyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-tert-butyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-octyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-éthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-propyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-tert-butyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-octyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine, etc.

Également selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en utilisant à la place de la combinaison de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine et de la pyrrolidine, chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidines et 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)-5-bromo-4-halogénophénoxy-pyrimidines susmentionnées et chacune des amines primaires et secondaires susmentionnées on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)-5-bromopyrimidines correspondantes, dans lesquelles le substituant 4-phénoxy- ou 4-halogénophénoxy a été remplacé par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui comprend un groupement hétérocyclique.

De même, la mise en réaction des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)-5-chloro-4-phénoxy-pyrimidines et 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)-5-chloro-4-halogénophénoxy-pyrimidines appropriées avec chacune des amines primaires et secondaires correspondant à

chacun des exemples particuliers de  $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{R}_4 \end{array}$

et des groupements hétérocycliques dans le cadre de R comme défini ci-dessus, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl(inf.)-5-chloropyrimidines, substituées en position 4 au moyen d'un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui comprend un groupement hétérocyclique.

*Exemple 12.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-nitro-4-pipéridinopyrimidine.

On dissout 2,0 g (0,01 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridinopyrimidine dans 10 ml d'acide sulfurique concentré et on refroidit jusqu'à 10-15 °C. On ajoute alors en l'espace de quarante-cinq minutes une solution de 1 ml (0,015 mole) d'acide nitrique à 70 % et 5 ml d'acide sulfurique à 95 %. On agite le mélange réactionnel pendant trente minutes, on le verse dans 400 ml de glace pilée et on ajoute lentement au total 30,0 g d'hydroxyde de potassium solide puis on agite en ajoutant lentement 10 g d'hydroxyde de potassium. On filtre le mélange ainsi obtenu, on délaye le solide dans l'eau, puis on le lave à l'eau jusqu'à élimination des sels minéraux et on fait recristalliser au sein de diméthylformamide, ce qui donne 0,65 g (26 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-nitro-4-pipéridinopyrimidine, point de fusion 196-199 °C.

Analyse :  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ .

Calculé (%) :

C : 47,72; H : 5,97; N : 27,65; O : 18,95.

Trouvé (%) :

C : 46,81; H : 5,73; N : 26,68; O : 18,95.

Ultra-violet :

(Éthanol) 215 mμ ( $\epsilon = 22\ 100$ ); 263 mμ ( $\epsilon = 15\ 550$ ); 324 mμ ( $\epsilon = 8\ 950$ ); 400 mμ ( $\epsilon = 2\ 500$ );

( $\text{H}_2\text{SO}_4$  N/100) 214 mμ ( $\epsilon = 24\ 500$ ); 259 mμ ( $\epsilon = 15\ 850$ ); épaulement 290 mμ ( $\epsilon = 16\ 700$ );

(KOH N/100) 219 mμ ( $\epsilon = 18\ 100$ ); 263 mμ ( $\epsilon = 14\ 700$ ); 325 mμ ( $\epsilon = 8\ 250$ ); 400 mμ ( $\epsilon = 4\ 950$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 390, 3 300, 2 720, 2 600, 1 655, 1 595, 1 510, 1 335, 1 200, 1 175, 1 115, 1 050, 815, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

L'opération ci-dessus est effectuée à l'aide de 0,043 mole de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-pipéridinopyrimidine (en augmentant en proportion les autres matières utilisées dans la réaction). On fait recristalliser le produit au sein d'éthanol à 50 % au lieu de diméthylformamide et on obtient un rendement de 64 % de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-nitro-4-pipéridinopyrimidine, point de fusion 199-201 °C.

Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en utilisant au lieu de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-



imino-6-méthyl-4-pipéridinopyrimidine chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-pyrimidines particulières substituées en position 4 au moyen d'un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui comprend un groupement hétérocyclique, et non-substituées en position 5, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-5-nitropyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans le réactif.

*Exemple 13.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-amino-4-pipéridinopyrimidine.

On secoue sous une pression manométrique initiale d'hydrogène de 3,5 hpz environ un mélange de 2,5 g (0,01 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-nitro-4-pipéridinopyrimidine, 0,1 g d'oxyde de platine et 200 ml d'éthanol. On obtient l'absorption théorique d'hydrogène en quinze minutes. On filtre le mélange réactionnel sur terre de diatomées et on concentre le filtrat à siccité sous pression réduite. On chromatographie le résidu ainsi obtenu à deux reprises sur 100 g de silice (0,05 à 0,2 mm) en utilisant 2 000 ml de chacun des mélanges suivants : 5-40/95-60 méthanol/chlorure de méthylène. On obtient 1,4 g de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-amino-4-pipéridinopyrimidine amorphe qui prend une teinte rougeâtre au contact de l'air.

Analyse :  $C_{10}H_{17}N_5O$ .

Calculé (%) :

C : 53,79; H : 7,68; O : 7,16.

Trouvé (%) :

C : 52,91; H : 7,79; O : 7,60.

Ultra-violet :

(Éthanol) 215 mμ ( $\epsilon = 17\,238$ ); 243 mμ ( $\epsilon = 13\,825$ ); 268 mμ ( $\epsilon = 8\,470$ ); 353 mμ ( $\epsilon = 9\,590$ );

( $H_2SO_4$  N/100) 215 mμ ( $\epsilon = 14\,940$ ); 250 mμ ( $\epsilon = 12\,375$ ); 333 mμ ( $\epsilon = 7\,580$ );

(KOH N/100) 216 mμ ( $\epsilon = 14\,050$ ); 243 mμ ( $\epsilon = 13\,380$ ); 268 mμ ( $\epsilon = 12\,835$ ); 351 mμ ( $\epsilon = 9\,590$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 400, 3 100, 1 625, 1 590, 1 200, 1 125, 1 110, 1 025  $cm^{-1}$ .

Selon le mode opératoire de l'exemple 13, mais en utilisant au lieu de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-nitro-4-pipéridinopyrimidine chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-5-nitropyrimidines sus-mentionnées, substituées en position 4 par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui comprend un groupement hétérocyclique, on soumet à l'hydrogénation catalytique le groupement aminique, ce qui donne les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-5-aminopyrimidines correspondantes, substituées en position 4 comme dans le réactif.

*Exemple 14.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-

6-méthyl-4,5-bis(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

On chauffe dans une bombe en verre au bain d'huile à 120 °C pendant deux heures et demie un mélange de 2,7 g (0,01 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine et 25 ml de pyrrolidine puis on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On secoue le résidu ainsi obtenu avec une solution de 0,4 g d'hydroxyde de sodium et 50 ml d'eau et on épuise le mélange à quatre reprises à l'aide de portions de 100 ml de chloroforme. On mélange les extraits chloroformiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre de manière à obtenir 2,4 g de matière brute qu'on chauffe dans 300 ml d'acétonitrile contenant du charbon de bois activé et on filtre. On concentre le filtrat à 40 ml et on le réfrigère pendant seize heures environ, ce qui donne un solide qu'on fait recristalliser au sein d'acétonitrile; on obtient 0,3 g (11 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4,5-bis(1-pyrrolidinyl)pyrimidine, point de fusion 224-226 °C.

Analyse :  $C_{13}H_{21}N_5O$ .

Calculé (%) :

C : 59,24; H : 8,04; N : 26,60.

Trouvé (%) :

C : 59,03; H : 8,01; N : 27,10.

Ultra-violet :

(Éthanol) 214 mμ ( $\epsilon = 26\,300$ ); 269 mμ ( $\epsilon = 10\,940$ ); 331 mμ ( $\epsilon = 9\,315$ );

( $H_2SO_4$  N/100) 214,5 mμ ( $\epsilon = 23\,250$ ); 250 mμ ( $\epsilon = 9\,645$ ); 289 mμ ( $\epsilon = 8\,740$ );

(KOH N/100) 269 mμ ( $\epsilon = 10\,760$ ); 331 mμ ( $\epsilon = 9\,110$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 420, 3 280, 2 950, 1 640, 1 575, 1 550, 1 490, 1 185, 1 145, 1 085, 1 015  $cm^{-1}$ .

Selon le mode opératoire de l'exemple 14, mais en utilisant, au lieu de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine, chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-5-bromopyrimidines et 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-5-chloropyrimidines sus-mentionnées, substituées en position 4 par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl-(inf.)-5-(1-pyrrolidinyl)pyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans le réactif.

Également, en suivant le mode opératoire de l'exemple 14, mais en utilisant au lieu de la pyrrolidine chacune des amines primaires et secondaires correspondant à chacun des exemples particuliers de :





et groupements hétérocycliques dans le cadre de R comme précédemment défini, et en remplaçant par la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcyl(inf.)-5-bromo-4-R-pyrimidine ou 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcyl(inf.)-5-chloro-4-R-pyrimidine appropriées dans lesquelles R a la définition ci-dessus, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcyl(inf.)pyrimidines corespondantes substituées en positions 4 et 5 au moyen d'un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique.

*Exemple 15.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-pipéridino-5-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

On chauffe au reflux pendant vingt heures, on refroidit et on filtre une solution de 5,0 g (0,019 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine et 30 ml de pipéridine. On concentre le filtrat à siccité et on chauffe le résidu au reflux dans le cyclohexène, puis on filtre. On chromatographie le filtrat sur 750 g de silice (0,05-0,2 mm) et on développe à l'aide de 6 litres d'une solution faite de 10 % d'acétone, 10 % de méthanol, 2 % de diéthylamine et 78 % d'hexanes du commerce, puis de 8 litres d'une solution de 20 % de méthanol, 10 % d'acétone, 2 % de diéthylamine et 68 % d'hexanes du commerce. On évapore les éluats obtenus à siccité et on rassemble ceux dont la chromatographie en couche mince montre qu'ils contiennent le produit désiré, et on les fait recristalliser au sein d'acétonitrile, ce qui donne 0,4 g (10 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-pipéridino-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine monohydratée, point de fusion 204-206 °C.

Analyse :  $C_{14}H_{25}N_5O_2$ .

Calculé (%) :

C : 56,92; H : 8,53; N : 23,71.

Trouvé (%) :

C : 56,78; H : 8,73; N : 23,86.

Ultra-violet :

(Éthanol 214 mμ ( $\epsilon = 27\,090$ ); 269 mμ ( $\epsilon = 12\,280$ ); 331 mμ ( $\epsilon = 10\,680$ ); ( $H_2SO_4$  N/100) 214 mμ ( $\epsilon = 24\,200$ ); 245 mμ ( $\epsilon = 10\,420$ ); 291 mμ ( $\epsilon = 9\,705$ ); (KOH N/100) 269 mμ ( $\epsilon = 12\,290$ ); 331 mμ ( $\epsilon = 10\,810$ )).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 620, 3 520, 3 430, 3 000, 1 640, 1 570, 1 540, 1 240, 1 145, 1 115, 1 080, 1 010  $cm^{-1}$ .

Le chauffage de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-pipéridino-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine monohydratée à 65 °C sous une pression de 0,1 mm donne la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-pipéridino-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

Les filtrats provenant de la recristallisation du monohydrate de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-

méthyl-5-pipéridino-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine sont concentrés à siccité et nouvelle chromatographie du résidu sur 300 g de silice donnent 0,4 g (10 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-(pipéridinométhyl)-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

Analyse :  $C_{14}H_{23}N_5O$ .

Calculé (%) :

C : 60,61; H : 8,35; N : 25,25.

Trouvé (%) :

C : 60,32; H : 9,10; N : 25,01.

Ultra-violet :

(Éthanol) 214 mμ ( $\epsilon = 29\,350$ ); 264 mμ ( $\epsilon = 14\,550$ ); 324 mμ ( $\epsilon = 9\,650$ );

( $H_2SO_4$  N/100) 215 mμ ( $\epsilon = 24\,350$ ); 236 mμ ( $\epsilon = 17\,200$ ); 299 mμ ( $\epsilon = 8\,690$ );

(KOH N/100) 265 mμ ( $\epsilon = 14\,640$ ); 324 mμ ( $\epsilon = 9\,710$ )).

Infra-rouge :

Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 380, 2 850, 1 650, 1 610, 1 550, 1 535, 1 495 1 165  $cm^{-1}$ .

*Exemple 16.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-(p-chlorophénylthio)-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

On agite jusqu'à dissolution complète un mélange de 2,3 g (0,016 mole) de p-chlorothiophénol purifié, 15 ml de diméthylformamide et 0,2 g d'hydroxyde de sodium jusqu'à dissolution complète et on y ajoute 1,5 g (0,0053 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine. On chauffe le mélange réactionnel à 95 °C pendant trois heures et on filtre, puis on ajoute 0,6 g d'hydroxyde de sodium et 100 ml d'eau. On filtre le mélange ainsi obtenu. Le refroidissement du filtrat donne un précipité solide qu'on recueille par filtration. On fait recristalliser au sein d'acétonitrile le solide ainsi obtenu et on obtient 80 ml (5 % du rendement théorique) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-(p-chlorophénylthio)-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine, point de fusion 169-170 °C.

Analyse :  $C_{15}H_{17}ClN_4OS$ .

Calculé (%) :

C : 53,48; H : 5,09; N : 16,63.

Trouvé (%) :

C : 53,41; H : 4,44; N : 17,22.

Ultra-violet :

(Éthanol) 225 mμ ( $\epsilon = 30\,280$ ); épaulement 248 mμ ( $\epsilon = 18\,560$ ); 283 mμ ( $\epsilon = 14\,300$ ); 334 mμ ( $\epsilon = 9\,190$ )).

( $H_2SO_4$  N/100) 224 mμ ( $\epsilon = 28\,200$ ); 248 mμ ( $\epsilon = 24\,680$ ); léger épaulement 293 mμ ( $\epsilon = 8\,730$ );

(KOH N/100) 226 mμ ( $\epsilon = 29\,990$ ); 248 mμ ( $\epsilon = 18\,740$ ); 283 mμ ( $\epsilon = 14\,550$ ); 339 mμ ( $\epsilon = 9\,460$ )).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale)

rale) 3 440, 3 380, 3 290, 3 230, 1 670, 1 640, 1 565, 1 535, 1 165, 1 090, 1 005, 885, 805  $\text{cm}^{-1}$ .

En suivant le mode opératoire de l'exemple 16, mais en remplaçant le p-chlorothiophénol par le thiophénol, le p-méthylthiophénol, l'o-éthylthiophénol, le m-bromothiophénol, l'o-fluorothiophénol, le p-nitrothiophénol et l'o-aminothiophénol, etc. on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - phényl - thio - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (p - méthyl - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (o - éthyl - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (m - bromo - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (o - fluorophénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (p - nitro - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (o - amino - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine; etc.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 16, mais en remplaçant par d'autres 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl (inf.) - 5-bromo-pyrimidines et 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl (inf.) - 5-chloro-pyrimidines substituées en position 4 au moyen de groupements aminiques mono- et di-substitués, ce qui peut comprendre des groupements hétérocycliques, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl (inf.) - 5-(p-chlorophénylthio) pyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans le réactif.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 16, mais en remplaçant la combinaison de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)-pyrimidine et du p-chlorothiophénol, par chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl (inf.) - 5-bromopyrimidines ci-dessus mentionnées et chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl (inf.) - 5-chloropyrimidines susmentionnées substituées en position 4 au moyen de groupements aminiques mono- et di-substitués, ce qui peut comprendre des groupements hétérocycliques et par chacun des autres thiophénols sus-mentionnés entrant dans le cadre de la formule XIV ci-dessus, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-alcoyl (inf.) pyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans la pyrimidine utilisée comme réactif et substituées en position 5 au moyen d'un

groupement arylthio correspondant au thiophénol particulier utilisé.

*Exemple 17.* — 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

On chauffe à 108-110 °C pendant trois heures et demie une solution de 5,4 g (0,2 mole) de 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)-pyrimidine et 50 ml de pyrrolidine anhydre, on refroidit et on filtre. On lave successivement le solide au moyen de pyrrolidine et d'éther et on obtient 0,5 g de matière première. On concentre sous pression réduite le mélange du filtrat et des liqueurs de lavage. On secoue à deux reprises le résidu avec des portions de 150 ml d'éther et on décante. On secoue le résidu avec une solution de 1,0 g d'hydroxyde de sodium et 100 ml d'eau et on filtre. On épuise le filtrat à quatre reprises à l'aide de portions de 250 ml de chloroforme. On mélange les solutions chloroformiques, on les sèche sur sulfate de sodium, puis on les évapore à siccité. On chromatographie les 4,4 g de résidu sur 350 g de silice (0,05 à 0,1 mm) à l'aide d'un mélange de 30 % de méthanol et de 70 % de chlorure de méthylène. On évapore à siccité les éluats obtenus et on mélange ceux dont la chromatographie en couche mince montre qu'ils contiennent la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine (le même composé que celui décrit dans l'exemple 3). Rendement 200 mg.

On mélange de même les fractions dont la chromatographie en couche mince montre qu'elles contiennent la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-(1-pyrrolidinyl)-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine. Point de fusion 186-187 °C. Rendement 200 mg.

Analyse :  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ .

Calculé (%) :

C : 59,29; H : 8,04; N : 26,60.

Trouvé (%) :

C : 58,05; H : 7,88; N : 26,96.

Ultra-violet :

(Éthanol) 213  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 28\,260$ ); 264  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 13\,910$ ); 325  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 9\,276$ );

( $\text{H}_2\text{SO}_4$  N/100) 216  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 23\,920$ ); 236  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 11\,760$ ); léger épaulement 260  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 7\,720$ ); 297  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 8\,665$ );

(KOH N/100) 220  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 26\,050$ ); 270  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 15\,280$ ); 330  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon = 9\,990$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 360, 2 900, 1 650, 1 620, 1 560, 1 505, 1 495, 1 180  $\text{cm}^{-1}$ .

*Exemple 18.* — 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine.

Partie A. — 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine.

On chauffe à 100 °C pendant quatre heures un mélange de 26 g (0,16 mole) de 2,4-dichlorophénol et 2,2 g (0,055 mole) de 2-méthyl-6-amino-4-chloropy-

rimidine et on y ajoute une solution de 6,0 g d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau. On agite de mélange jusqu'à homogénéité et on le filtre. On lave à l'eau le solide ainsi obtenu et on le fait recristalliser au sein de 75 ml d'éthanol à 30 %, ce qui donne 1,7 g (11 % du rendement théorique) de 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, point de fusion 157-158 °C.

Analyse :  $C_{11}H_9Cl_2N_3O$ .

Calculé (%) :

C : 48,91; H : 3,36; Cl : 26,25; N : 15,55.

Trouvé (%) :

C : 48,61; H : 3,11; Cl : 25,92; N : 15,58.

Ultra-violet :

(Éthanol) 229 m $\mu$  ( $\epsilon = 1\ 700$ ); épaulement 265 m $\mu$  ( $\epsilon = 3\ 600$ ); épaulement 273 m $\mu$  ( $\epsilon = 2\ 700$ ); épaulement 281 m $\mu$  ( $\epsilon = 1\ 500$ );

( $H_2SO_4$  N/100) épaulement 238 m $\mu$  ( $\epsilon = 13\ 450$ ); 266 m $\mu$  ( $\epsilon = 6\ 950$ ); épaulement 274 m $\mu$  ( $\epsilon = 6\ 750$ ); épaulement 281 m $\mu$  ( $\epsilon = 5\ 600$ ).

(KOH N/100) 228,5 m $\mu$  ( $\epsilon = 17\ 850$ ); épaulement 265 m $\mu$  ( $\epsilon = 3\ 750$ ); épaulement 273 m $\mu$  ( $\epsilon = 2\ 800$ ); épaulement 281 m $\mu$  ( $\epsilon = 1\ 600$ ).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 440, 3 300, 3 100, 1 650, 1 595, 1 570, 1 260, 1 235, 1 180, 1 100, 1 010, 835, 825  $cm^{-1}$ .

En augmentant la température de la réaction de 100° à 135 °C le rendement en 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine ayant un point de fusion de 157-158 °C passe à 46 % du rendement théorique.

Selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie A, mais en utilisant au lieu de 2,4-dichlorophénol : le phénol, le p-chlorophénol, le p-bromophénol, le 2,4-dibromophénol, le m-fluorophénol, le 2,4,6-trichlorophénol, etc., on obtient respectivement les composés :

La 2-méthyl-6-amino-4-phénoxyypyrimidine;

La 2-méthyl-6-amino-4-(p-chlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-méthyl-6-amino-4-(p-bromophénoxy)pyrimidine;

La 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dibromophénoxy)pyrimidine;

La 2-méthyl-6-amino-4-(m-fluorophénoxy)pyrimidine;

La 2-méthyl-6-amino-4-(2,4,6-trichlorophénoxy)pyrimidine, etc.

De même, en remplaçant la 2-méthyl-6-amino-4-chloropyrimidine par exemple par les composés suivants :

La 2-éthyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2,5-diméthyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2-éthyl-5-méthyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2-propyl-5-octyl-6-amino-4-chloropyrimidine;

La 2-propyl-5-tert.butyl-6-amino-4-chloropyrimidine, etc., et en appliquant le mode opératoire de l'exemple 18, partie A, on obtient respectivement les composés suivants :

La 2-éthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2,5-diméthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-éthyl-5-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-5-octyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-5-tert.butyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie A, mais en utilisant à la place de la combinaison de la 2-méthyl-6-amino-4-chloropyrimidine et du 2,4-dichlorophénol, chacune des 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-chloropyrimidines et 2,5-di-alcyl(inf.)-6-amino-4-chloropyrimidines décrites ci-dessus, et chacun des halogénophénols particuliers mentionnés ci-dessus on obtient les 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-phénoxyypyrimidines; 2-alcyl-(inf.)-6-amino-4-halogénophénoxyypyrimidines; 2,5-di-alcyl(inf.)-6-amino-4-phénoxyypyrimidines et 2,5-di-alcyl(inf.)-6-amino-4-halogénophénoxyypyrimidines correspondantes.

Partie B. — 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

On refroidit une solution de 4,5 g (0,0175 mole) de 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, 100 ml d'acétone et 30 ml d'éthanol jusqu'à 0 °C et on y ajoute 6,0 g (0,035 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque. On agite ce mélange pendant trois heures et demie et on filtre. On concentre le filtrat sous pression réduite jusqu'à environ 30 ml et on ajoute une solution de 1,3 g d'hydroxyde de potassium à 85 % et 300 ml d'eau. On filtre le mélange ainsi obtenu, on lave le solide à l'eau et on le fait recristalliser au sein de 200 ml d'acétonitrile, ce qui donne 3,5 g (70 % du rendement théorique) de 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine, point de fusion 214-216 °C.

Ultra-violet :

(Éthanol) 229 m $\mu$  ( $\epsilon = 46\ 550$ ); léger épaulement 258 m $\mu$  ( $\epsilon = 6\ 950$ ); 283 m $\mu$  ( $\epsilon = 2\ 700$ ); 296 m $\mu$  ( $\epsilon = 2\ 150$ ).

( $H_2SO_4$  N/100) 214 m $\mu$  ( $\epsilon = 35\ 250$ ); 221 m $\mu$  ( $\epsilon = 35\ 150$ ); épaulement 228 m $\mu$  ( $\epsilon = 34\ 000$ ); épaulement 259 m $\mu$  ( $\epsilon = 5\ 950$ ); épaulement

265 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 5 550); épaulement 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 4 850); épaulement 281 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 3 700).

(KOH N/100) 229 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 44 600); épaulement 260 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 7 400); épaulement 283 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 2 900); 296 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 2 300).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 320, 3 250, 3 200, 1 675, 1 565, 1 475, 1 250, 1 205, 870, 815 cm<sup>-1</sup>.

Selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie B, mais en utilisant à la place de l'acide m-chloroperbenzoïque, dans des expériences séparées, les acides peracétique, perbenzoïque, perphtalique, 2,4-dichloroperbenzoïque, p-méthylperbenzoïque, m-nitroperbenzoïque et p-méthoxyperbenzoïque, on obtient le même produit, savoir la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

De même, le remplacement de la 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine par les composés suivants :

La 2-éthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-4-(2-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2,5-diméthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-éthyl-5-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-5-octyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-5-tert.butyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine; etc., et l'application du mode opératoire de l'exemple 18, partie B, donnent respectivement les composés suivants :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-tert.butyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-octyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-diméthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-5-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-5-octyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-5-tert.butyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc.

Également, en suivant le mode opératoire de l'exemple 18, partie B, mais en utilisant à la place de la 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyri-

midine, chacune des autres 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-phénoxy-pyrimidines; 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-halogénophénoxy-pyrimidines; 2,5-di-alcyl(inf.)-6-amino-4-phénoxy-pyrimidines et 2,5-di-alcyl(inf.)-6-amino-4-halogénophénoxy-pyrimidines, on obtient respectivement les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcyl(inf.)-6-imino-4-phénoxy-pyrimidines; 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcyl(inf.)-6-imino-4-halogénophénoxy-pyrimidines; 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-di-alcyl(inf.)-6-imino-4-phénoxy-pyrimidines et 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-di-alcyl(inf.)-6-imino-4-halogénophénoxy-pyrimidines correspondantes.

Partie C. — 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine.

On chauffe dans une bombe en verre au bain d'huile à la température de 185 °C pendant quatre heures un mélange de 5,0 g (0,017 mole) de 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et 35 ml de pipéridine, on refroidit et on évapore à siccité. On fait cristalliser le solide à trois reprises au sein d'acétonitrile contenant environ 2 % de pipéridine, ce qui donne 0,8 g (23 % du rendement théorique) de 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine, point de fusion 200-200,5 °C.

Analyse : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O.

Calculé (%) :

C : 57,67; H : 7,75; N : 26,90.

Trouvé (%) :

C : 57,49; H : 8,03; N : 27,15.

Ultra-violet :

(Éthanol) 233 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 24 335); épaulement 240 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 23 500); 275 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 17 790);

(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N/100) 216 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 17 170); 238 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 26 000); 279 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 19 550);

(KOH N/100) 234 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 24 750); épaulement 242 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 23 255); 276 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 17 890).

Infra-rouge :

(Bandes principales; bouillie dans l'huile minérale) 3 230, 3 100, 1 655, 1 610, 1 550, 1 500, 1 230, 1 215, 1 200, 1 190, 1 025, 1 015, 870, 770 cm<sup>-1</sup>.

Selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie C, mais en utilisant, au lieu de la pipéridine, la diméthylamine, la diéthylamine, la dibutylamine, la N-méthylbutylamine, la N-éthylhexylamine, la butylamine, l'octylamine, la diallylamine, la dicrotylamine, la di-(2-hexényl)amine, la N-méthylallylamine, l'allylamine, la 2-octénylamine, la dibenzylamine, la diphenéthylamine, la N-méthylbenzylamine, la N-éthyl-(1-naphtylméthyl)amine, la benzylamine, la 3-phénylpropylamine, la cyclohexylamine, la dicyclohexylamine, la cyclobutylamine, la N-méthyl-(4-tert. butylcyclohexyl)amine, l'azétidine, la pyrrolidine, la 2-méthylpyrrolidine, la 3-éthylpyrrolidine, la 2,5-diméthylpyrrolidine, la 2-méthyl-5-éthylpipéridine, la 3-isopropylpipéridine, la 2,4,6-triméthylpipéridine, l'hexahydroazépine, la 4-tert.

butyl-hexahydroazépine, l'heptaméthylène-imine, l'octaméthylène-imine, la morpholine, la 2-éthylmorpholine et la N-méthylpipérazine, on obtient les composés suivants :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-diméthyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-diéthyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-di-butyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(N-méthyl-butylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(N-éthylhexylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-butyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-octyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-diallyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-dicrotyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[di-(2-hexényl)amino]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(N-méthyl-allylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-allyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2-octényl)-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-dibenzyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-diphénéthylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(N-méthyl-benzylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[N-éthyl-(1-naphtylméthyl)amino]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-benzyl-aminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(3-phényl-propylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-cyclohexylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-dicyclohexylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-cyclobutylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[N-méthyl-(4-tert.butylcyclohexyl)amino]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(1-azétidiny)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[o-(2-méthylpyrrolidinyl)]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[1-(3-éthylpyrrolidinyl)]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[1-(2,5-diméthylpyrrolidinyl)]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2-méthyl-5-éthylpipéridino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(3-isopropylpipéridino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4,6-triméthylpipéridino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(1-hexahydroazépinyl)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-[1-(4-tert.butylhexahydroazépinyl)]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-heptaméthylène-iminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-octaméthylène-iminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-morpholinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2-éthylmorpholino)pyrimidine, et :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)pyrimidine, respectivement.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie C, mais en utilisant à la place de la pipéridine chacune des amines primaires et secondaires correspondant à chacun des exemples particuliers de groupements :



et hétérocycliques dans le cadre de R ci-dessus défini, on obtient les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-iminopyrimidines correspondantes substituées en position 4 par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique.

Également selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie C, mais en utilisant au lieu de la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)-pyrimidine les composés suivants :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-tert.butyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-octyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-diméthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-5-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-5-octyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-5-tert.butyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-tert.butyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-octyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-diméthyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-5-méthyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-5-octyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-5-tert.butyl-6-imino-4-pipéridinopyrimidine.

Également selon le mode opératoire de l'exemple 18, partie C, mais en utilisant, à la place de la combinaison de 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine et de pipéridine, chacune des 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcyl(inf.)-6-imino-4-phénoxy-pyrimidines; 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcyl(inf.)-6-imino-4-halogénophénoxy-pyrimidines; 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-di-alcyl(inf.)-6-imino-4-phénoxy-pyrimidine et 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-di-alcyl(inf.)-6-imino-4-halogénophénoxy-pyrimidines susmentionnées et chacune des amines primaires et secondaires susmentionnées, on obtient les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcyl(inf.)-6-imino-pyrimidines et 1,6-dihydro-1-hydroxy-2,5-di-alcyl(inf.)-6-imino-pyrimidines correspondantes dans lesquelles le substituant 4-phénoxy- ou 4-halogénophénoxy a été remplacé par un groupe aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupe ment hétérocyclique.

*Exemple 19.* — 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

Partie A. — 2-méthyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie A, mais en remplaçant la 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine par la 2-méthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, on obtient la 2-méthyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie A, en effectuant le même remplacement et en plus en remplaçant la N-bromosuccinimide par la N-chlorosuccinimide, on obtient la 2-méthyl-6-amino-5-chloro-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine correspondante.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie A, mais en remplaçant la 2-amino-6-méthyl-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine par d'autres 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-phénoxy-pyrimidines et d'autres 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-halogénophénoxy-pyrimidines, telles que les suivantes :

La 2-éthyl-6-amino-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-4-phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 2-éthyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., on obtient respectivement les composés 5-bromo correspondants, savoir :

La 2-éthyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 2-éthyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc.

De même la réaction des 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-phénoxy-pyrimidines et des 2-alcyl(inf.)-6-amino-4-halogénophénoxy-pyrimidines appropriées avec la N-chloro-succinimide donne les 2-alcyl(inf.)-6-amino-5-chloro-4-phénoxy-pyrimidines et les 2-alcyl(inf.)-6-amino-5-chloro-4-halogénophénoxy-pyrimidines.

Partie B. — 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie B, mais en remplaçant la 2-amino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine par la 2-méthyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, on obtient la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie B, avec le même remplacement et en plus en remplaçant l'acide m-chloroperbenzoïque, dans des expériences séparées, par les acides peracétique, perbenzoïque, perphthalique, 2,4-dichloroperben-

zoïque, p-méthylperbenzoïque, m-nitroperbenzoïque et p-méthoxyperbenzoïque, on obtient le même produit, savoir la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine.

Également selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie B, mais en remplaçant par d'autres 2-alcoyl(inf.)-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidines et d'autres 2-alcoyl(inf.)-6-amino-5-bromo-4-halogénophénoxy-pyrimidines telles que les suivantes :

La 2-éthyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 2-éthyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-propyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-tert.butyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 2-octyl-6-amino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-6-imino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-6-imino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-tert.butyl-6-imino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-octyl-6-imino-5-bromo-4-phénoxy-pyrimidine, etc., et :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-éthyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-propyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-tert.butyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-octyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, etc.

De même la réaction des 2-alcoyl(inf.)-6-amino-5-chloro-4-phénoxy-pyrimidines et des 2-alcoyl(inf.)-6-amino-5-chloro-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidines appropriées donne les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-imino-5-chloro-4-phénoxy-pyrimidines et 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-imino-5-chloro-4-halogénophénoxy-pyrimidines correspondantes.

Partie C. — 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en remplaçant la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichloro-

phénoxy)pyrimidine par la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine, on obtient la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, en utilisant le composé 1,6-dihydro et, à la place de la pyrrolidine, la diméthylamine, la diéthylamine, la dibutylamine, la N-méthylbutylamine, la N-éthylhexylamine, la butylamine, l'octylamine, la diallylamine, la dicrotylamine, la di-(2-hexényl)amine, la N-méthylallylamine, l'allylamine, la 2-octénylamine, la dibenzylamine, la diphénéthylamine, la N-méthylbenzylamine, la N-éthyl-(1-naphtylméthyl)amine, la benzylamine, la 3-phénylpropylamine, la cyclohexylamine, la dicyclohexylamine, la cyclobutylamine, la N-méthyl-(4-tert.butylcyclohexyl)amine, l'azétidine, la pipéridine, la 2-méthylpyrrolidine, la 3-éthylpyrrolidine, la 2,5-diméthylpyrrolidine, la 2-méthyl-5-éthylpipéridine, la 3-isopropylpipéridine, la 2,4,6-triméthylpipéridine, l'hexahydroazépine, la 4-tert.butylhexahydroazépine, l'heptaméthylène-imine, l'octaméthylène-imine, la morpholine, la 2-éthylmorpholine, et la N-méthylpipérazine, on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-diméthylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-diéthylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-dibutylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(N-méthylbutylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(N-éthylhexylamino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-butylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-octylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-diallylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-dicrotylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-[di-(2-hexényl)amino]pyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(N-méthylallylaminopyrimidine);

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-allylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-(2-octénylaminopyrimidine);

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-dibenzylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-bromo-4-diphénéthylaminopyrimidine;

La 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-



imino-5-bromo-4-(N-méthylbenzyl)aminopyrimidine;  
La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - [N - éthyl - (1 - naphthylméthyl) amino]pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-benzylaminopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-(3-phénylpropylamino)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-cyclohexylaminopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-dicyclohexylaminopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-cyclobutylaminopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - [N - méthyl - (4 - tert.butyl-cyclohexyl)amino]pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-(1-azétidiny)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-pipéridinopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4 - [1 - (2-méthylpyrrolidinyl)]pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - [1 - (3 - éthylpyrrolidinyl)]pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - [1 - (2,5 - diméthylpyrrolidinyl)]pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (2 - méthyl - 5 - éthylpipéridino)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (3 - isopropylpipéridino)pyrimidine;

La 1,6-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (2,4,6 - triméthylpipéridino)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-(1-hexahydroazépiny)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - [1 - (4 - tert.butylhexahydroazépiny)]pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-heptaméthylène-iminopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-octaméthylène-iminopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-morpholinopyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino-5-bromo-4-(2-éthylmorpholino)pyrimidine, et:

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (4 - méthyl - 1 - pipéraziny)pyrimidine.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, en utilisant le composé 1,6-dihydro- et à la place de la pyrrolidine chacune

des amines primaires et secondaires correspondant à chacun des exemples particuliers de groupements

$\begin{array}{c} R_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_4 \end{array}$  et hétérocycliques entrant dans le cadre

de R défini précédemment, on obtient la 1,6-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - bromopyrimidine correspondante, substituée en position 4 par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en utilisant, à la place de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine les composés suivants :

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - éthyl - 6 - imino-5-bromo-4-phénoxyypyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - propyl - 6 - imino-5-bromo-4-phénoxyypyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - tert.butyl - 6 - imino-5-bromo-4-phénoxyypyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - octyl - 6 - imino-5-bromo-4-phénoxyypyrimidine, etc., et :

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - éthyl - 6 - imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - propyl - 6 - imino-5-bromo-4-(2,4-dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - tert.butyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - octyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine, etc., on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - éthyl - 6 - imino-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - propyl - 6 - imino-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - tert.butyl - 6 - imino-5-bromo-4-(1-pyrrolidinyl)pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - octyl - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl)pyrimidine, etc.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 11, partie C, mais en utilisant au lieu de la combinaison de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy)pyrimidine et de pyrrolidine, chacune des 1,6-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - halogénophénoxyypyrimidines et 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - phénoxyypyrimidines ci-dessus mentionnées et chacune des amines primaires et secondaires ci-dessus mentionnées, on obtient les 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - bromopyrimidines correspondantes dans lesquelles le substituant 4-phénoxy ou 4-halogénophénoxy a été remplacé par un groupe



aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique.

*Exemple 20.* — 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en remplaçant la 1,2-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine par la 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 4 - pipéridinopyrimidine, on obtient la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino-5-nitro-4-pipéridinopyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en utilisant, à la place de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine, chacune des 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - iminopyrimidines particulières substituées en position 4 au moyen d'un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique, et non-substituées en position 5, on obtient les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans les réactifs.

*Exemple 21.* — 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - amino - 4 - pipéridinopyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 13, mais en remplaçant la 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidine par la 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidine, on obtient la 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - amino - 4 - pipéridinopyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 13, mais en utilisant, au lieu de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino - 6 - méthyl - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidine, chacune des 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidines précitées substituées en position 4 par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique, l'hydrogénation catalytique donne la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - aminopyrimidine correspondante substituée en position 4 comme dans le réactif.

*Exemple 22.* — 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 4,5 - bis - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 14, mais en remplaçant la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine par la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine, on obtient la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-méthyl-6-imino - 4,5 - bis - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 14, mais en utilisant à la place de la 1,2-dihydro-1-hydroxy-

2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine, chacune des 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - bromopyrimidines et 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl - (inf.) - 6 - imino - 5 - chloropyrimidines décrites ci-dessus, substituées en position 4 au moyen d'un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique, on obtient la 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine correspondante substituée en position 4 comme dans le réactif.

Également, selon le procédé de l'exemple 14, mais en utilisant au lieu de la pyrrolidine, chacune des amines primaires et secondaires correspondant

à chacun des exemples particuliers de  $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{matrix}$

et des groupements hétérocycliques entrant dans le cadre de R comme précédemment défini, et en remplaçant par les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - bromo - 4 - R - pyrimidines ou 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - chloro - 4 - R - pyrimidines appropriées, dans lesquelles R est comme ci-dessus défini, on obtient les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl (inf.) - 6 - iminopyrimidines correspondantes substituées en positions 4 et 5 au moyen d'un groupement aminique mono-ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique.

*Exemple 23.* — 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (p - chloro - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 16, mais en remplaçant la 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-6-méthyl - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine par la 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - imino - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine, on obtient la 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (p - chlorophénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) - pyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 16, mais en remplaçant le p-chlorothiophénol par le thiophénol, le m-méthylthiophénol, l'o-éthylthiophénol, le m - bromothiophénol, l'o - fluorothiophénol, le p - nitrothiophénol ou l'o - aminothiophénol, etc., et en remplaçant le composé 1,2-dihydro par le composé 1,6-dihydro sus-mentionné, on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - phényl - thio - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (p - méthyl - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (o - éthyl - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 -

imino - 5 - (m - bromo - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (o - fluoro - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (p - nitro - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine;

La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 5 - (o - amino - phénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 16, mais avec remplacement par les 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-imino-5-bromopyrimidines et 1,6-dihydro-1-hydroxy-2-alcoyl(inf.)-6-imino-5-chloropyrimidines substituées en position 4 au moyen de groupements aminiques mono- et di-substitués, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique, on obtient les 1,6-dihydro-1-hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - (p - chlorophényl-thio) pyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans le réactif.

Également, selon le mode opératoire de l'exemple 16, mais en remplaçant la combinaison de la 1,2-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) - pyrimidine et du p - chlorothiophénol par chacune des 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - bromopyrimidines et 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - imino - 5 - chloropyrimidines sus-mentionnées, substituées en position 4 au moyen de groupements aminiques mono- et di-substitués, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique, et chacun des autres thiophénols sus-mentionnés dans le cadre de la formule XIV ci-dessus, on obtient les 1,6-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - alcoyl (inf.) - 6 - iminopyrimidines correspondantes substituées en position 4 comme dans le réactif pyrimidinique et substituées en position 5 au moyen d'un groupement arylthio correspondant au thiophénol particulier utilisé.

*Exemple 24.* — Monochlorhydrate de 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine.

A une solution, dans l'éthanol absolu, de 1,2-dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine, on ajoute de l'éthanol absolu contenant un équivalent d'acide chlorhydrique puis environ 4 volumes d'éther diéthylique, ce qui donne le monochlorhydrate de 1,2-dihydro-1-hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine correspondant.

L'utilisation, dans des expériences séparées, des acides benzoïque, lactique, maléïque, phosphorique, sulfurique et succinique, donne les sels d'addition avec les acides correspondants.

Selon le mode opératoire de l'exemple 24, on convertit chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxypyri-

midines et 1,6-dihydro-1-hydroxypyrimidines précitées en sels correspondants d'addition avec les acides chlorhydrique, benzoïque, lactique, maléïque, phosphorique, sulfurique et succinique.

*Exemple 25.* — 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - acétylimino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine.

On agite à 25 °C pendant soixante heures un mélange de 4,1 g de 1,2-dihydro-1-hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine, 4,0 ml d'anhydride acétique et 200 ml d'éther diéthylique. On sépare par filtration le solide ainsi formé, et on le lave au moyen d'éther, ce qui donne un solide qui recristallise au sein de diméthylformamide donne la 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - acétyl - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine.

Selon le mode opératoire de l'exemple 25, mais en utilisant du chlorure d'acétyle à la place de l'anhydride acétique, on obtient le même produit. Également, selon le mode opératoire de l'exemple 25, mais en utilisant à la place de l'anhydride acétique l'anhydride propionique, l'anhydride crotonique, l'anhydride cyclohexane-carboxylique, le chlorure d'isobutyryle, le chlorure de décanoyle, le chlorure de phénylacétyle, l'anhydride 3-méthoxybutyrique, le chlorure de p-tert.butyl-cyclohexane-carbonyle et le chlorure de p-nitrophénylacétyle, on obtient respectivement les composés suivants :

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - propionyl - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - crotonoylimino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - cyclohexane - carbonylimino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - isobutyryl - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - décanoylimino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine,

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - phénylacétyl - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - (3 - méthoxy - butyrylimino) - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine;

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - (p - tert. butylcyclohexane - carbonylimino) - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine; et

La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - (p - nitrophénylacétylamino) - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine.

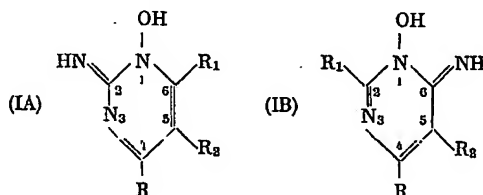
Également, selon le mode opératoire de l'exemple 25, mais en utilisant à la place de la 1,2-dihydro-1-hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine, chacune des 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - pyrimidines et 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 6 - iminopyrimidines sus-mentionnées substituées en position 4 par un groupement aminique mono- ou di-substitué, ce qui peut comprendre un groupement hétérocyclique

ou par un groupement phénoxy ou halogénophénoxy et non-substituées en position 5 ou substituées en position 5 par  $R_2$  tel que précédemment défini, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-acétyliminopyrimidines et 1,6-dihydro-1-hydroxy-6-acétyliminopyrimidines correspondantes substituées en position 4 et en position 5 comme dans le réactif.

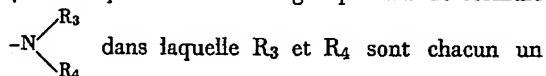
Également, selon le mode opératoire de l'exemple 25, mais en utilisant à la place de la combinaison de la 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridino - pyrimidine et de l'anhydride acétique, chacune des 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyrimidines et 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 6 - iminopyrimidines précitées, diversement substituées en position 4 comme ci-dessus décrit ou non-substituées ou substituées de manière diverse en position 5 comme ci-dessus décrit, et chacun des anhydrides d'acides carboxyliques ou chacun des chlorures d'acides carboxyliques sus-mentionnés, on obtient les 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-carboxyacétyliminopyrimidines et 1,6-dihydro-1-hydroxy-6-carboxyacétyliminopyrimidines correspondantes substituées en position 4 et en position 5 comme dans le réactif.

#### RÉSUMÉ

A. Un composé sous forme de base libre, sel d'addition avec un acide ou carboxyacylate de formules I A ou I B :

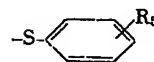


(dans lesquelles R est un groupement de formule



atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, alcényle inférieur, aralcoyle inférieur ou cycloalcoyle inférieur, à la condition qu'ils ne soient pas tous deux des atomes d'hydrogène), ou un groupement hétérocyclique tel que aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridino, hexahydroazépinyne, heptaméthylène-imino, octaméthylène-imino, morpholino ou 4-alcoyl (inf.)-pipérazinyle, chacun desdits groupements hétérocycliques portant sur ses atomes de carbone 0 à 3 groupes alcoyle inférieur à titre de substituant, et un atome d'azote de ces groupements hétérocycliques étant le point d'attache de R au noyau dans ladite formule,  $R_1$  est un radical alcoyle,  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle

inférieur, bromo, chloro, nitro, amino ( $R$  étant comme ci-dessus) ou :



(dans laquelle  $R_5$  est un radical hydrogène, bromo, chloro, fluoro, nitro, amino ou alcoyle inférieur), et en particulier les composés suivants :

1° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - pipéridinopyrimidine, de formule I A dans laquelle R est un radical pipéridino,  $R_1$  un radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

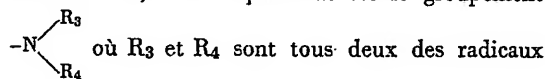
2° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine de formule I A dans laquelle R est le radical 1-pyrrolidinyle,  $R_1$  le radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

3° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - morpholinopyrimidine, de formule I A dans laquelle R est le radical morpholino,  $R_1$  le radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

4° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - [1 - (4 - méthylpipérazinyl)] pyrimidine de formule I A dans laquelle R est le radical 4-méthyl - 1 - pipérazinyle,  $R_1$  le radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

5° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (1 - hexahydroazépinyne) pyrimidine de formule I A dans laquelle R est le radical 1-hexahydroazépinyne,  $R_1$  le radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

6° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - diméthylaminopyrimidine, de formule I A, dans laquelle R est le groupement



méthyle,  $R_1$  est un radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

7° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - allylaminopyrimidine de formule I A,

dans laquelle R est le groupement  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$  dans

lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène et  $R_4$  un radical allyle,  $R_1$  est un radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

8° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl-4-benzylaminopyrimidine de formule I A,

dans laquelle R est le groupement  $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$  dans

lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène et  $R_4$  le radical benzyle,  $R_1$  est le radical méthyle et  $R_2$  est un atome d'hydrogène;

9° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6-diméthyl - 4 - pipéridinopyrimidine de formule

IA, dans laquelle R est le radical pipéridino et R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont des radicaux méthyle;

10° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine de formule I A, dans laquelle R est le radical pyrrolidinyle, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> le radical bromo;

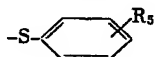
11° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - nitro - 4 - pipéridinopyrimidine de formule I A, dans laquelle R est le radical pipéridino, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> le radical nitro;

12° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - amino - 4 - pipéridinopyrimidine de formule I A, dans laquelle R est le radical pipéridino, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> le radical amino;

13° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4,5 - bis - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine de formule I A, dans laquelle R est le radical 1-pyrrolidinyle, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> est le radical 1-pyrrolidinyle;

14° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - pipéridino - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine de formule I A, dans laquelle R est le radical 1-pyrrolidinyle, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> le radical pipéridino;

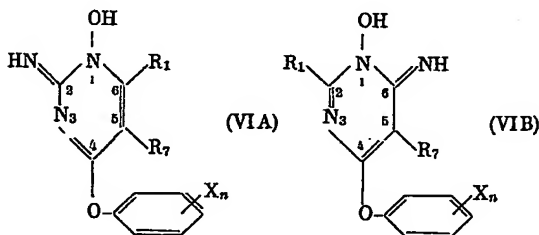
15° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - (p - chlorophénylthio) - 4 - (1 - pyrrolidinyl) pyrimidine de formule I A, dans laquelle R est le radical 1-pyrrolidinyle, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> le groupement :



dans laquelle R<sub>5</sub> est un radical p-chloro;

16° La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 4 - pipéridinopyrimidine de formule I B, dans laquelle R est le radical pipéridino, R<sub>1</sub> le radical méthyle et R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène.

B. Un composé sous forme de base libre ou de sel d'addition avec un acide, la base libre répondant aux formules VIA ou VIB :



où R<sub>1</sub> est un radical alcoyle, R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, brome ou chlore, X est un atome de fluor, de chlore ou de brome et n est égal à 0 à 3 inclus, et en particulier les composés suivants :

1° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - phénoxy pyrimidine de formule VI A

dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical méthyle, R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène et n est égal à zéro;

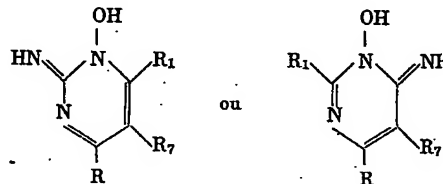
2° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy) pyrimidine, de formule VI A, dans laquelle R<sub>1</sub> est le radical méthyle, R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène, X est un atome de chlore et n est égal à 2;

3° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 5,6 - diméthyl - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy) pyrimidine de formule VI A, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>7</sub> sont des radicaux méthyle, X est un atome de chlore et n est égal à 2;

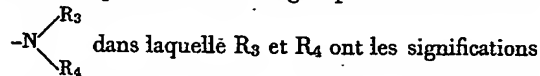
4° La 1,2 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - imino - 6 - méthyl - 5 - bromo - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy) pyrimidine de Formule VI A, dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical méthyle, R<sub>7</sub> est un atome de brome, X est un atome de chlore et n est égal à 2;

5° La 1,6 - dihydro - 1 - hydroxy - 2 - méthyl - 6 - imino - 4 - (2,4 - dichlorophénoxy) pyrimidine de formule VI B, dans laquelle R<sub>1</sub> est le radical méthyle, R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène, X est un atome de chlore et n est égal à 2.

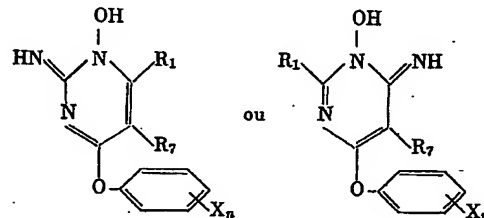
C. Un procédé de préparation d'un composé de formule :



(dans lesquelles R est un groupement de formule

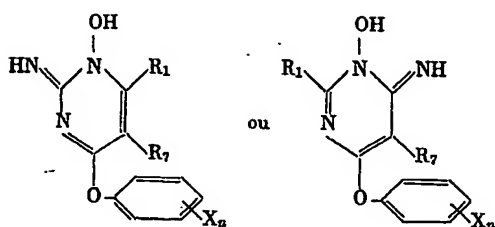


précédemment données, R<sub>1</sub> est un radical alcoyle inférieur et R<sub>7</sub> a les significations précédemment données), consistant à faire réagir un composé de formule :

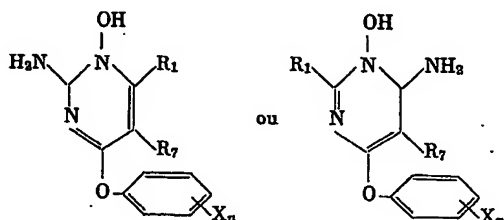


(dans laquelle les divers symboles ont les significations précédemment données) une amine de formule RH (dans laquelle R a la même signification que ci-dessus) à une température de 25 à 100 °C environ quand R<sub>7</sub> est un atome de brome ou de chlore et à une température de 100° à 200 °C environ quand R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle.

D. Un procédé de préparation d'un composé de formule :

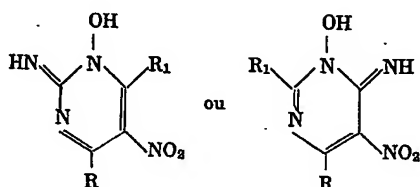


(où les symboles ont le sens précité), caractérisé par le fait que l'on fait réagir une pyrimidine de formules :

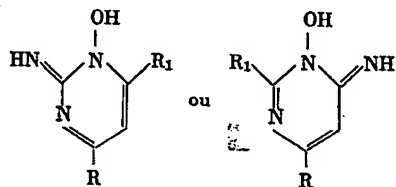


avec un acide perbenzoïque à une température inférieure à 50 °C environ.

E. Un procédé de préparation d'un composé de formules :

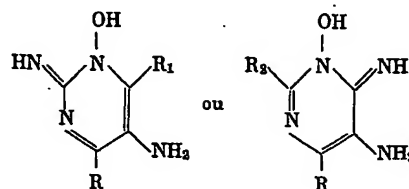


(dans lesquelles les divers symboles ont les significations précédemment données) consistant à faire réagir un composé de formules :

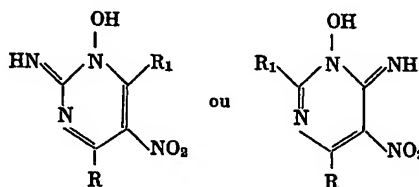


avec de l'acide sulfurique concentré, à refroidir la solution obtenue puis à ajouter à la solution refroidie un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide nitrique concentré en maintenant la solution entre 0° et 25 °C environ.

F. Un procédé de préparation d'un composé de formules :

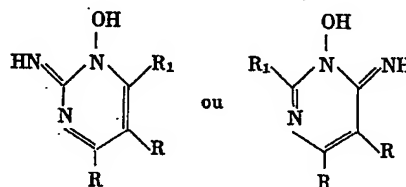


(dans lesquelles les divers symboles ont les significations précédemment données) consistant à soumettre à l'hydrogénation catalytique, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation et d'un diluant inerte, un composé de formules :

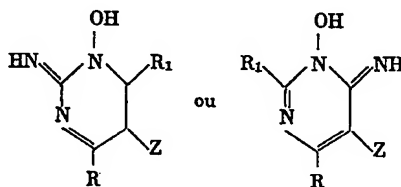


à une température d'environ 10 à 100 °C sous une pression comprise entre le voisinage de la pression atmosphérique à 7 hpz environ.

G. Un procédé de préparation d'un composé de formules :

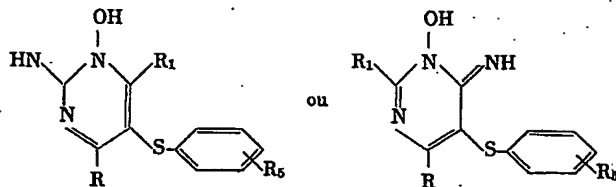


(dans lesquelles les divers symboles ont les significations précédemment données) consistant à faire réagir un composé de formules :

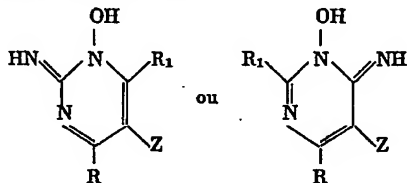


(dans lesquelles R et R1 ont les significations précédemment données et Z est un atome de chlore ou de brome) avec une amine RH comme précédemment définie, à une température de 100° à 150 °C environ.

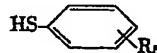
H. Un procédé de préparation d'un composé de formules :



(dans lesquelles  $R_5$  est un radical hydrogène ou alcoyle inférieur, bromo, chloro, fluoro, nitro ou amino et les autres symboles ont les significations précédemment données) consistant à faire réagir un composé de formules :

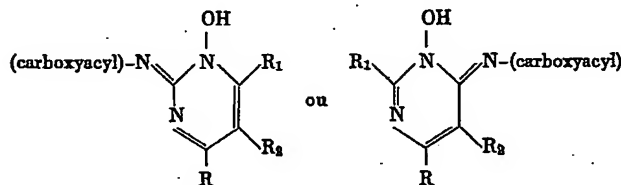


(dans lesquelles les divers symboles ont les significations précédemment données) avec un thiophénol de formule :

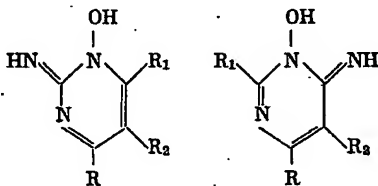


à une température de 50 à 200 °C environ, en présence d'une base forte.

I. Un procédé de préparation d'un composé de formules :



(dans laquelle les divers symboles ont les significations précédemment données) consistant à faire réagir un composé de formules :



avec un agent carboxyacylant à une température de — 20 à + 50 °C.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT & RINUY